

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/000256 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/422,  
31/435 // (A61K 31/435, 31/422)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06237

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. Juni 2002 (07.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 29 725.4 20. Juni 2001 (20.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): **BAYER AKTIENGESellschaft** [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **STRAUB, Alexander**  
[DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). **LAMPE,**  
**Thomas** [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE).  
**PERNSTORFER, Josef** [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103  
Wuppertal (DE). **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am  
Teschers Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). **POHLMANN,**  
**Jens** [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal (DE).  
**RÖHRIG, Susanne** [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen  
(DE). **SCHLEMMER, Karl-Heinz** [DE/DE]; Wildsteig  
22a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-**  
**SELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,  
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

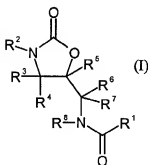
**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht  
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden  
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen  
eintreffen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR COMBINATIONAL THERAPY

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE SUBSTITUIERTER OXAZOLIDINONE



(57) Abstract: The invention relates to combinations of A) oxazolidinones of formula (I) and B) other active ingredients, to a method for producing said combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for the treatment and/or prophylaxis of thromboembolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von thromboembolischen Erkrankungen.

WO 03/000256 A1



*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

### Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der  
5 Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Oxazolidinone der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des  
10 Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen (vgl. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa  
15 inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia  
20 1998) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Vol 96, 491a, 2000) nachgewiesen werden. Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von  
25 thromboembolischen Erkrankungen.

Thromboembolische Gefäßerkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Ländern (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and  
30 stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Die antikoagulatorische Therapie hat sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen,

um thrombotische Gefäßverschlüsse zu vermeiden bzw. um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu eröffnen, bewährt und nimmt einen hohen Stellenwert bei der Prophylaxe und Behandlung von koronaren, peripheren und cerebralen Gefäßerkrankungen ein, sowie bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Venenthrombosen und Lungenembolien.

Ursache für thromboembolische Komplikationen können atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand sein, insbesondere Störungen der Endothelfunktion, die zu akuten thrombotischen Verschlüssen führen können. Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig ist. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Antikoagulantien den Verlauf der arteriellen Gefäßerkrankung nicht entscheidend beeinflusst. Eine gezielte Behandlung der Risikofaktoren in Verbund mit einer anti-thrombotischen Therapie ist daher vorteilhaft.

Risikofaktoren für koronare, periphere und cerebrale Gefäßerkrankungen sind beispielsweise: Erhöhte Serumcholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Präventivmedizinische Prinzipien basieren auf dem Ausschalten dieser Risikofaktoren. Neben der Änderung von Lebensgewohnheiten gehören dazu auch pharmakologische Maßnahmen wie beispielsweise eine antihypertensive Therapie, lipidsenkende Arzneimittel oder Thromboseprophylaxe. Darüber hinaus ist zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankung die Kombination mit Koronartherapeutika geeignet.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit bestimmten anderen Wirkstoffen interessante Eigenschaften besitzen und für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Krankheiten besser geeignet sind als die Einzelwirkstoffe alleine.



Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

5

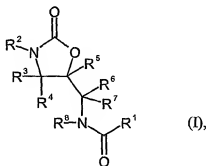
B) anderen Wirkstoffen, insbesondere mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

10 Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.

15

Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise Verbindungen der Formel (I)

20



in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

25

$R^2$  für einen beliebigen organischen Rest steht;

5  $R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10 Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

15  $R^1$  für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl;  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann;  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl;  $(C_1-C_8)$ -Alkoxy; Imidazoliny;  $-C(=NH)NH_2$ ; Carbamoyl; und Mono- und Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl-aminocarbonyl,

20  $R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

25 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

30 wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu  
 5 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Hetero-  
 10 cyclycus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

15 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Hetero-  
 20 arylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkylcarbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>;  
 25 -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

wobei:

30 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

$R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

5 und/oder

$R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-amino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> oder -COR<sup>33</sup> bedeuten,

wobei

20  $R^{33}$  (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy-carbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuranyl oder Butyrolacton bedeutet,

25  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

30

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5

R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

10

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

15

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

20

D-M-B-,

wobei:

25

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;  
der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

5 der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

10 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Hetero-arylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>n</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

25 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

30 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-

gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

5            $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder  
10           -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

15           und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20

$R^1$        für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vor-  
25           zugsweise Fluor, substituiert sein kann,

$R^2$        für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

30

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,  
 B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,

5

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;  
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,  
 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-  
 gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-  
 Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-,  
 -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

15

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein-  
 oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von  
 Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
 Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy;  
 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20

25

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrer-  
 seits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe  
 von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>x</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und  
 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

30

wobei:



v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander  
Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder  
5 Cyclohexyl bedeuten  
und/oder

R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie  
gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-  
10 gliedrigen Heterocyclen mit bis zu zwei gleichen oder unterschied-  
lichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können,  
und

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander  
15 Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl,  
Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenyl-  
carbonyl bedeuten,

20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

25 Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

30 R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein  
kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-  
methyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

- A-,
- A-M-,
- 5 D-M-A-,
- B-M-A-,
- B-,
- B-M-,
- B-M-B-,
- 10 D-M-B-,

wobei:

- der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
- der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
- 15 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
- der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der
- 20 Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;
- der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

- 25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl,
- 30 Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

5

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

15 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

20

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenylcarbonyl bedeuten,

25

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen

30 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5      $R^1$      für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$      für D-A- steht:

10     wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen steht,

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

15     der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

wobei

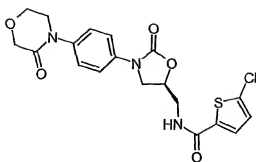
20     die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

25      $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden

30     Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

- 5      Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetyl-aminomethyl]) essentiell zu sein scheint.
- 10      Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als
- 15      antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

20      Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

25      Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Umfasst sind sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren

jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

5 Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls umfasst.

10 Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

20 Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

25 Als „Hydrate“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind

Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

10

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

15

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcarbonyl, Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl, Alkanoylalkyl, Amino-alkyl oder Alkylaminoalkyl.

20

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl.

30

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Alhyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

5

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

10

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-alkyl, Alkoxycarbonyl-alkyl und Alkoxycarbonyl.

15

Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

20

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl bevorzugt ist.

25

30



Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl.

- 5     (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

- 10     (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethyloxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethyloxy, Propionoxymethyloxy, n-Butyroxymethyloxy, i-Butyroxymethyloxy, Pivaloyloxymethyloxy, n-Hexanoyloxymethyloxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethyloxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy bevorzugt ist.

- 15     (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylcarbonyl.

- 25     (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, 30     Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indoliziny, Indolyl,

Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazoliny. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl.

10

Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15

20

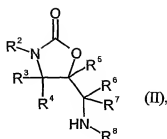
Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

25

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

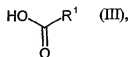
30



in welcher

5 die Reste R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

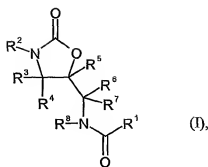
der Rest R<sup>1</sup> die oben angegebene Bedeutung hat,

15

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

20

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



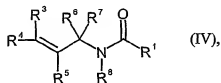
in welcher

5 die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



15

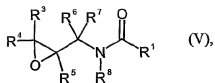
in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)

- 23 -



in welcher

5 die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10 und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

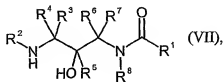


15 in welcher

der Rest  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

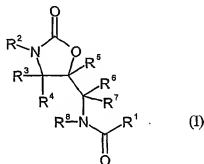


in welcher

25 die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt und

5 anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher

die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass  $R^2$  einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

und/oder

25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

5

und/oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung dieser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

10

und/oder

15

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

20

und/oder

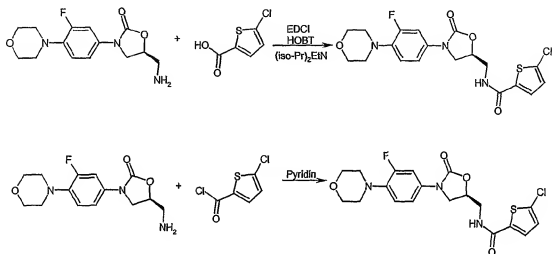
25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

30

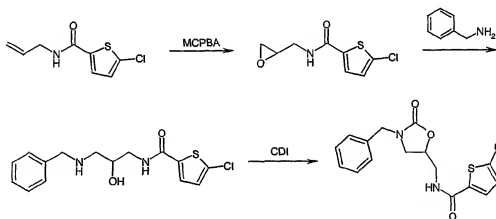
Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



5

[B]

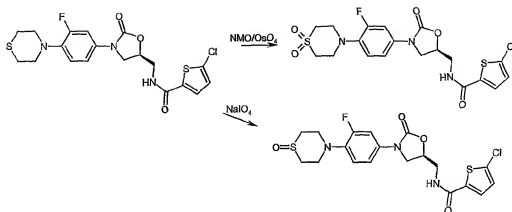


Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

10



- 27 -



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische  
 Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogen-  
 kohlwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Di-  
 5 chlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen,  
 Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethy-  
 lenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol,  
 n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan  
 10 oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin, Hexa-  
 methylphosphorsäuretriamid oder Wasser.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzu-  
 15 setzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren  
 eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N*'-  
 (3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid · HCl, *N,N*-Dicyclohexylcarbodiimid,  
 1-Hydroxy-1H-benzotriazol · H<sub>2</sub>O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu  
 gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhy-  
 20 droxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder

Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

5

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

10 Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-78^{\circ}\text{C}$  bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis Rückflusstemperatur.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei  
15 Normaldruck.

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummeta-  
20 periodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

25

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie  
WO-A-97/10223.

30

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen.  
5 Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 verwiesen werden.

Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere  
10 die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

15 Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Prophylaxe und/oder  
20 Behandlung von arteriellen Thrombosen und Embolien bei koronaren Herzerkrankungen, cerebrovaskulären Durchblutungsstörungen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen geeignet. Die Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien und/oder Fibrinolytika sind darüber hinaus insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung  
25 venöser Thrombosen und Lungenembolien geeignet.

Die einzelnen Kombinationswirkstoffe sind literaturbekannt und größtenteils kommerziell erhältlich. Sie können gegebenenfalls, ebenso wie Oxazolidinone der Formel (I), in subtherapeutisch wirksamen Dosen eingesetzt werden.

- Zur Prophylaxe und/oder Behandlung arterieller Gefäßerkrankungen ist eine Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Lipidsenkern, insbesondere mit HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Cerivastatin (Rivastatin, Baycol; US 5,177,080), Lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), Simvastatin (Zocor; US 4,444,784), Pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), Fluvastatin (Lescol; US 5,354,772), Atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995), oder mit Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren, wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril, Perindopril; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan (US 5,863,930), Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan, Temisartan;  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propanolol, Timolol;  $\alpha$ -1-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin, Terazosin; Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid; Dihydralazin; Calciumkanalblockern wie beispielsweise Verapamil, Diltiazem oder Dihydropyridin-Derivaten wie beispielsweise Nifedipin (Adalat) oder Nitrendipin (Bayotensin); Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778), geeignet.
- Das pharmakotherapeutische Ziel der Behandlung einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist die Beseitigung des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in den von der Ischämie betroffenen Myokardbezirken. Zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist daher insbesondere eine Kombinationstherapie eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Koronartherapeutika, insbesondere mit  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten; ACE-(Angiotensin-Converting Enzym)-Inhibitoren; A-II-(Angiotensin II)-Rezeptor-

Antagonisten; Nitropräparaten wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrat, Glyceroltrinitrat; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosin-monophosphat (cGMP) bewirken; Calciumkanalblockern geeignet. Die Mehrzahl dieser Verbindungen werden auch zur Therapie des Hochdrucks eingesetzt.

5

Um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu öffnen, hat sich die thrombolytische Therapie mit Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase oder Urokinase bewährt. Die alleinige Verabreichung von Plasminogen-Aktivatoren verhindert aber nicht ein weiteres Wachstum des Thrombus. Hohe Dosen von Plasminogen-Aktivatoren können zudem ein erhöhtes Blutungsrisiko bedeuten. Die kombinierte Gabe von einem Thrombolytikum mit einem Oxazolidinon der Formel (I) zur Öffnung von thrombotisch verschlossenen Gefäßen bei koronarer Herzkrankung, transienten ischämischen Attacken, Hirschlag, peripheren arteriellen Verschlusskrankungen und Lungenembolien verhindert ein weiteres Wachstum des Thrombus durch die Hemmung der Thrombinbildung und vermindert somit das Risiko eines erneuten Verschlusses. Darüber hinaus kann bei einer Kombinationstherapie mit einem Thrombolytikum und einem Oxazolidinon der Formel (I) die therapeutisch erforderliche Dosis des Thrombolytikums herabgesetzt werden, was zu einer Verringerung der Blutungskomplikationen führt und damit einen erheblichen Vorteil gegenüber der Monotherapie darstellt.

Oxazolidinone der Formel (I) können auch in Kombination mit anderen antikoagulatorisch wirksamen Substanzen (Antikoagulantien) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Die Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) insbesondere mit Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (NMH) wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Parnaparin, Nadroparin, Ardeparin, Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin oder direkten Thrombin-Inhibitoren wie beispielsweise Hirudin führt zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung.

30

- Oxazolidinone der Formel (I) können darüber hinaus auch in Kombination mit plättchenaggregationshemmenden Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Bei einer Endothelläsion kommt es zur Wandhaftung und Aktivierung von Blutplättchen und zur gleichzeitigen Stimulierung der Blutgerinnung. Dies führt zur Entstehung von plättchen- und fibrinhaltigen Thromben wobei die Plättchen zur Stabilisierung des Fibringerüsts beitragen (J. Hirsh, E. W. Salzman, V. J. Marder, R. W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, Seite 1151-1163 in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition, edited by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994). Die gleichzeitige Hemmung der Blutgerinnung und der Plättchenaggregation führt daher zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung. Für die Kombinationstherapie geeignet sind insbesondere Kombinationen eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern wie beispielsweise Aspirin, Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix); Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten; (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban.
- Für die Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, topical oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär).
- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Kombinationen enthalten oder die aus einer erfindungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

- 5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Kombinationen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann in üblicher Weise nach bekannten Methoden erfolgen, z.B. durch Mischen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

10

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Kombinationen in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 100 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, von der Art des Applikationsweges, der Art und Schwere der Erkrankung, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Es kann beispielsweise im Falle der Applikation größerer Mengen

20

25

empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Kombinationen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

30

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Kombinationen und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

- 5      Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der oben definierten Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer  
10    Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

- 15      Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.



## **Beispiele**

### **A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

#### **5 1. Physiologische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I)**

Die Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

10

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die  $IC_{50}$ -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den  $IC_{50}$ -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

15

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) können durch folgende Methoden festgestellt werden.

20

#### **a) Testbeschreibung (in vitro)**

##### **a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

25

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

30

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO.

5     Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

10

### **a.2) Bestimmung der Selektivität**

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und

25     daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

### **a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung**

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9

30

abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

#### **b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**

##### **b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extracorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extracorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

Beispiel	ED <sub>50</sub> [mg/kg] p.o.	ED <sub>50</sub> [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

5

#### **b.2) Arteriellies Thrombose-Modell (Ratte)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB; WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu

10

15

20

Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

### **b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)**

5

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf  $-12^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

20

## **2. Physiologische Wirksamkeit der Kombinationen von Verbindungen der Formel (I)**

### **a) In vivo Untersuchungen in einem Ratten-Thrombosemodell**

25

Unter Narkose wurde bei Ratten (HSD CPB:WU, Harlan Winkelmann) die Arteria carotis freipräpariert. Ein mit einer wässrigen 10%igen  $\text{FeCl}_3$ -Lösung (gelöst in 1N wässrige Salzsäure) getränktes Stück Filterpapier wurde vorsichtig unter das freipräparierte Gefäß geschoben, entsprechend der von Kurz et al. (Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, Thrombosis Research 60, 269-280, 1990) beschriebenen Methode. Nach 3 Minuten wurde das Stück Filterpapier entfernt. Die Arteria carotis wurde nach 15 Minuten entnommen, der Thrombus

30

abgelöst und sofort gewogen. Die Tiere (10 Ratten pro Gruppe) waren mit 1 mg/kg jeweils der einzelnen Wirkstoffe (Oxazolidinon der Formel (I) bzw. Kombinationswirkstoff) oder mit der Kombination von 1 mg/kg Oxazolidinon der Formel (I) und 1 mg/kg Kombinationswirkstoff vorbehandelt worden. Die Tiere der Kontrollgruppe waren mit dem entsprechenden Lösungsmittel behandelt worden. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test berechnet. Als statistisch signifikante Wirkung werden Werte mit  $p < 0.05$  angesehen (Medical Statistics, MJ Campbell, D.Machin, Second Edition, John Wiley & Sons). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Synergistische antithrombotische Wirkung der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) mit einem Plättchenaggregationshemmer

Verminderung des Thrombusgewichts nach oraler Behandlung mit		
Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg]	Clopidogrel [1mg/kg]	Kombination der Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg] mit Clopidogrel [1mg/kg]
22 %	28 %	39 %
kein Effekt ( $p > 0.05$ )	kein Effekt ( $p > 0.05$ )	Wirkung ( $p < 0.05$ )

Wie in Tabelle 2 gezeigt, wird mit der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) wie der Verbindung aus Beispiel 44 mit einem Plättchenaggregationshemmer wie Clopidogrel eine synergistische Wirkung erzielt, d.h. beide Komponenten verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung. In der Einzeldosierung waren beide Verbindungen bei der untersuchten Dosis unwirksam. Die Kombination beider Verbindungen führte dagegen zu einer signifikanten Verminderung des Thrombusgewichts. Durch die Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit einer plättchenaggregationshemmenden Substanz kann daher die antithrombotische Therapie erheblich verbessert werden.

**B     Herstellungbeispiele****Ausgangsverbindungen**

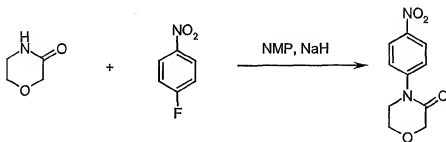
- 5     Die Darstellung von 3-Morpholinon wird in US 5 349 045 beschrieben.

Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chem et al. Tetrahedron Lett. 1998,39,8483 beschrieben.

- 10    Die substituierten Aniline können erhalten werden, indem man z.B. 4-Fluornitrobenzol, 2,4-Difluornitrobenzol oder 4-Chlornitrobenzol mit den entsprechenden Aminen oder Amiden in Gegenwart einer Base umsetzt. Dies kann auch unter Verwendung von Pd-Katalysatoren wie Pd(OAc)<sub>2</sub>/DPPF/NaOt-Bu (Tetrahedron Lett. 1999,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis 1985,856; Aebischer et al., Heterocycles 1998,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (US3279880).
- 15

**I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol**

20



- In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtem-
- 25

peratur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgeführt. Im Anschluss werden bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand auf 2 l Wasser gegossen und dieses Gemisch zweimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1:1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6 % d. Th. an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 7,61 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH)

MS (r.l.% ) = 222 (74, M<sup>+</sup>), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol

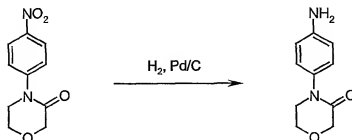
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)nitrobenzol

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

## II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin





In einem Autoklaven werden 63 g (0,275 mol) 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,1 g Pd/C (5 %ig) versetzt und 8 h bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus Ethylacetat gereinigt. Das Produkt fällt mit 20 g als farbloser bis bläulicher Feststoff in 37,6 % d. Th. an.

Die Reinigung kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erfolgen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,27 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 6,68 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,71 Hz, CHCH)

MS (r.l.%)= 192 (100, M<sup>+</sup>), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)anilin

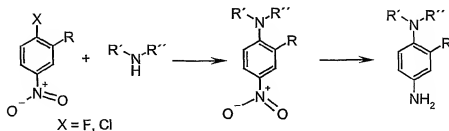
4-(N-Piperidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)anilin

4-(N-Pyrrolidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)anilin

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen und 1-Chlor-4-nitrobenzolen mit primären oder sekundären Aminen und anschließender Reduktion**



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $MgSO_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Methanol, Ethanol oder Ethanol/Dichlormethan-Gemischen gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

**III-1. Tert-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

5      **III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

10      **III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

15      **III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

20      **III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

25      **III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

30      **III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

30      **III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat**

MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**III-9. 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinylmethanol**

MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

5

**III-10. 4-(2-Methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamin**

ausgehend von 2-Methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., et al.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

**III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

15

**III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

20 **III-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamid**

MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin**

25 MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);

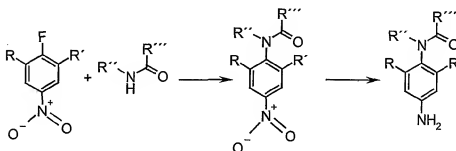
HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

**III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon**

MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

30 HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen mit Amiden und anschließender Reduktion**



5

Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1h bei RT geführt, dann werden 1.2 Äquivalente des 1-Fluor-4-nitrobenzols portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT geführt, mit Ether oder Essigester verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Ethanol gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck geführt. Dann wird filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt kann

durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

5

**IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 245 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.98 min

10

**IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 261 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.54 min.

**IV-3. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinon**

15

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 227 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.96 min.

**IV-4. 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-morpholinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 207 (M+H, 100);

20

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.71 min.

**IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzonitril**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 218 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.85 min.

25

**IV-6. 1-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 211 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinon**

ausgehend von 2-Fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Bartoli et al., J. Org. Chem.

1975, 40, 872):

MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**IV-8. 4-(2,4-Diaminophenyl)-3-morpholinon**

ausgehend von 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol:

MS (ESI): m/z (%) = 208 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

**IV-9. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinon**

ausgehend von 2-Methyl-3-morpholinon (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967,

79, 188):

15 MS (ESI): m/z (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.27 min.

**IV-10. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinon**

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 350 002):

20 MS (ESI): m/z (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

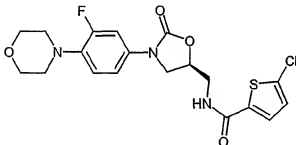
**Synthesebeispiele**

Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

5

**Beispiel 1**

**Herstellung von 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



10

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBt) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

20

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

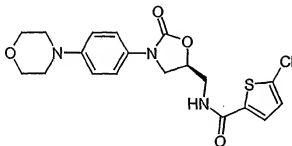
MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;



$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

## 5 Beispiel 2

**5-Chloro-N-({[(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



10 wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbamate über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

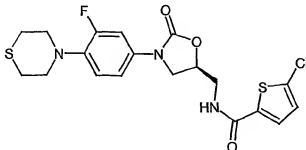
Smp.: 198°C;

IC<sub>50</sub>-Wert = 43 nM;

15 R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

## Beispiel 3

**5-Chloro-N-({[(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**



wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680) erhalten.

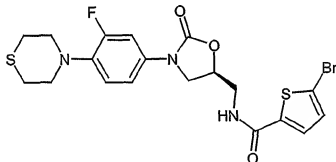
Smp.: 193°C;

5 Ausbeute: 82 %;

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

#### Beispiel 4

5-Brom-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid

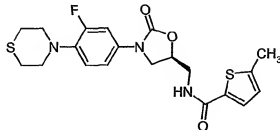


wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

15 Smp.: 200°C.

#### Beispiel 5

N-({(5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-methyl-2-thiophencarboxamid



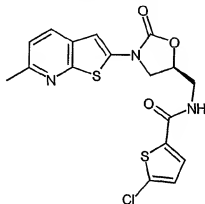
20

wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

### Beispiel 6

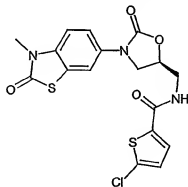
- 5     **5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**



- 10     wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.  
Smp.: 247°C.

### Beispiel 7

- 15     **5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

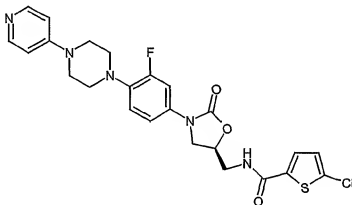


wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

5 **Beispiel 8**

**5-Chloro-N-[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



10

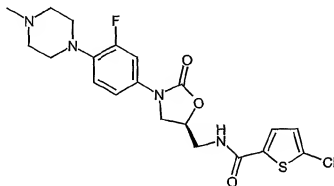
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

15

**Beispiel 9**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



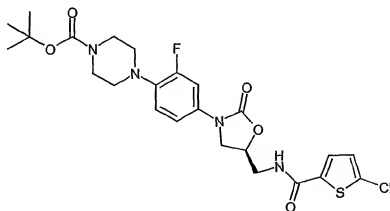
5

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

10

**Beispiel 10**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



15

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

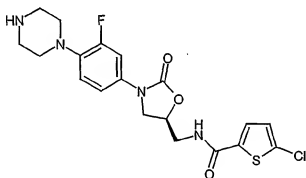
Smp.: 184°C;

5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

### Beispiel 11

**5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

10



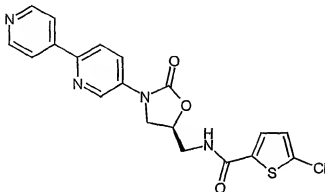
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

15 IC<sub>50</sub>-Wert = 140 nM;

<sup>1</sup>H-NMR [d<sub>6</sub>-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

**Beispiel 12**

**5-Chloro-N-[(5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



5

wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

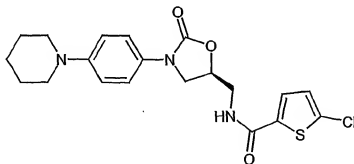
$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

10

**Beispiel 13**

**5-Chloro-N-[(5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



15

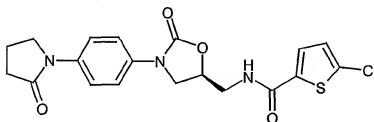
wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205°C.

**Beispiel 17****5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

5



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert  $IC_{50} = 4$  nM auf (Testmethode für den  $IC_{50}$ -Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

Smp.: 229°C;

20  $R_f$ -Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt: = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

25



Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

5 4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> und verdampft  
10 das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbamate als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter  
15 Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbamate hinzu. Anschließend  
20 gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz  
25 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem  $R_f$ -Wert ( $\text{SiO}_2$ , Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

5      3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0°C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

10

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenechlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

15

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenechlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft.

20

25

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N'-(3-Dimethylamino-

30

propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

- 5 Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung.

10

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### Beispiel 18

- 15 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

20

IC<sub>50</sub>=40 nM;

Smp.: 216°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

#### Beispiel 19

- 25 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

30

IC<sub>50</sub>=270 nM;

Smp.: 181°C;

R<sub>F</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

5     **Beispiel 36**

**5-Chloro-N-({(5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 2-Methyl-4-(4-morpholinyl)anilin (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.*

10     **1948, 70, 2223):**

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.77 (98).

IC<sub>50</sub>: 1.26 µM

15     **Beispiel 37**

**5-Chloro-N-({(5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 3-Chloro-4-(4-morpholinyl)anilin (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.*

20     **1977, 66, 1204):**

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl<sub>2</sub>-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.31 (100).

IC<sub>50</sub>: 33 nM

**Beispiel 38****5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von 4-(4-Morpholinylsulfonyl)anilin (Adams *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2342):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 486 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.07 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

10

**Beispiel 39****5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

15 ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 473 ( $[M+NH_4]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.10 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.84  $\mu$ M

20

**Beispiel 40****5-Chloro-*N*-({(5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

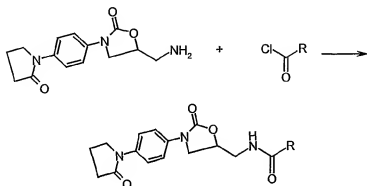
25 ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1619):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.22 (100).

IC<sub>50</sub>: 90 nM

**Allgemeine Methode zur Acylierung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit Carbonsäurechloriden.**



5

Zu dem entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) wird unter Argon bei Raumtemperatur eine ca. 0.1 molare Lösung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) und absolutem Pyridin (ca. 6 eq) in absolutem Dichlormethan getropft. Die Mischung wird ca. 4 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor ca. 5.5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, nach Verdünnen mit Dichlormethan/DMF (3:1) filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/DMF gewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

**Beispiel 41**

***N*-(2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid**

20

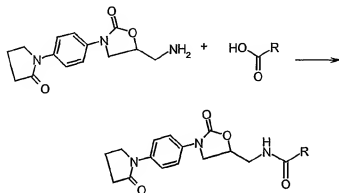
LC-MS (Methode 6):  $m/z$  (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS:  $rt$  (%) = 3.04 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

25

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Acylderivaten ausgehend von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und Carbonsäuren**



5

Zu 2.9 eq. harzgebundenem Carbodiimid (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) werden entsprechende Carbonsäure (ca. 2 eq) und eine Mischung aus absolutem Dichlormethan/DMF (ca. 9:1) gegeben. Nach ca. 15 min leichtem Schütteln bei Raumtemperatur wird 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) hinzugesetzt und die Mischung über Nacht geschüttelt, bevor vom Harz abfiltriert (nachgewaschen mit Dichlormethan) und das Filtrat eingengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 42**

**5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

20

LC-MS: m/z (%) = 400 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.23 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.16 µM

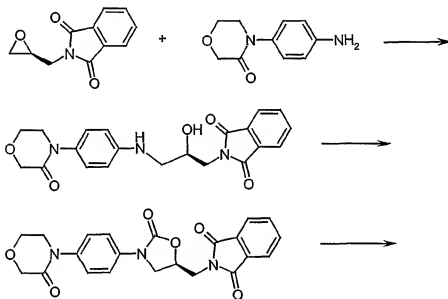
**Beispiel 43**

**5-Bromo-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

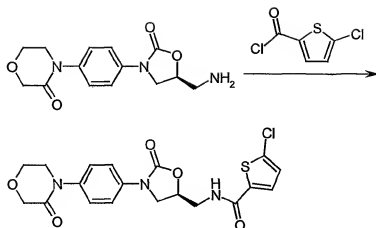
- 5 LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);  
 LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).  
 IC<sub>50</sub>: 0.014 µM

**Beispiel 44**

- 10 **5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**







a) 2-((2*R*)-2-Hydroxy-3-[[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino]propyl)-1*H*-iso-indol-1.3(2*H*)-dion;

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* **1996**, *7*, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingeeengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 418 ( $[M+Na]^+$ , 84), 396 ( $[M+H]^+$ , 93);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.34 (100).

**b) 2-(((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1H-indol-1,3(2H)-dion:**

5 Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C  
10 gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI): *m/z* (%) = 422 ( $[M+H]^+$ , 100);

15 HPLC (Methode 4): *rt* (%) = 3.37 (100).

**c) 5-Chloro-*N*-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid:**

20 Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h refluxiert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

25

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige  
30 Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingengt. Das gewünschte

Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Cl-Muster);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.60 (100);

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### 15 **Beispiel 45**

**5-Methyl-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2M+H]<sup>+</sup>, 100), 416 ([M+H]<sup>+</sup>, 66);

20 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.65 (100).

IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

#### **Beispiel 46**

25 **5-Bromo-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

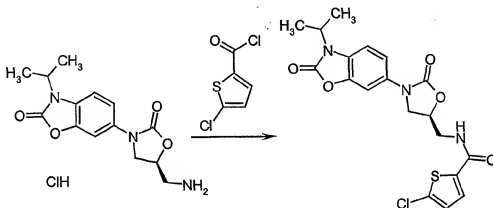
MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Br-Muster);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.3 nM

**Beispiel 47**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

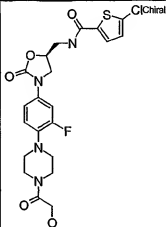
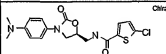
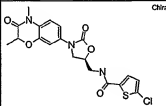
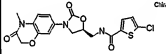
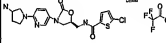
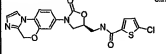


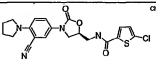
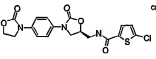
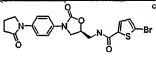
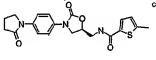
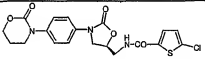
5

- 200 mg (0.61 mmol) 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingeeengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten. MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);
- HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

15

In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

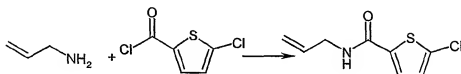
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] <sup>+</sup> , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino-benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)-oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
58		228-230	

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 und 58 bis 139 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

## 5 **Beispiel 20**

### **Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



- 10 Zu einer eisgekühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch
- 15 Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

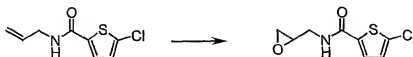
Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI,  $\text{NH}_4$ ):  $m/z$  (%) = 219 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ , 100), 202 ( $\text{M}+\text{H}$ , 32);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.96 min (98.9).

## 20 **Beispiel 21**

### **Darstellung von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



- 25 Eine eisgekühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf

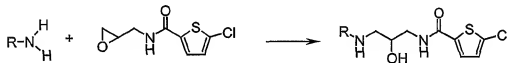
Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI,  $\text{NH}_4$ ):  $m/z$  (%) = 253 ( $\text{M} + \text{NH}_4$ , 100), 218 ( $\text{M} + \text{H}$ , 80);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.69 min (ca. 80).

**Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingeeengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.



Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 22**

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.87 min (97.9).

**Beispiel 23**

10 ***5*-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.04 min (100).

**Beispiel 24**

15 ***5*-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.12 min (100).

20

**Beispiel 25**

***5*-Chloro-*N*-[3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.60 min (95.4).

**Beispiel 26**

**5-Chloro-N-{3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 350 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt (%) = 3.76 min (94.2).

**Beispiel 58**

- 10 **tert-Butyl-4-[(3-[[[5-chloro-2-thienyl]carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamate**

Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbamate (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **1997**; 1921-1926):

- 15 MS (ES-pos): m/z (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg): m/z (%) = 438 (M-H, 100);  
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.08 (100).

**Beispiel 59**

- 20 **tert-Butyl-4-[(3-[[[5-chloro-2-thienyl]carbonyl]amino]-2-hydroxypropyl]amino]-phenyl-carbamate**

Ausgehend von *N*-*tert*.-Butyloxycarbonyl-1,4-phenyldiamin:

MS (ESI): m/z (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);  
HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.06 (100).

- 25 **Beispiel 60**

**tert-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propyl-carbamate**

- 30 Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; **1955**; 596; 204):

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.57 (97).

### Beispiel 61

5     **5-Chloro-N-(3-([3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

800 mg (3.8 mmol) 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinon und 700 mg (3.22 mmol) 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Ethanol und 1 ml Wasser 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, saugt von ausgefallenen Kristallen nach Behandeln mit Essigester ab und erhält durch Chromatographie der Mutterlauge 276 mg (17 % d. Th.) der Zielverbindung.

$R_f$  (Essigester): 0.25.

### Beispiel 62

**(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Anilin:

20     MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 311 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.79 (100).

### Beispiel 63

25     **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-([4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 410 ( $[M+H]^+$ , 50), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.58 (100).

**Beispiel 64**

***N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamid:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.77 (100).

**Beispiel 65**

10 ***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-methylacetamid:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 382 ( $M+H$ , 100);

15 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.31 min.

**Beispiel 66**

**5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

20

ausgehend von 4-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)anilin (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 378 ( $M+H$ , 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.55 min.

25

**Beispiel 67**

**Tert.-butyl 1-{4-[(3-{{5-chloro-2-thienyl}carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-L-prolinat**

30 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 ( $M+H$ , 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.40 min.

**Beispiel 68**

1-**{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino}phenyl**}-4-piperidincarboxamid

5

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.39 min.

**Beispiel 69**

10 1-**{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino}phenyl**}-3-piperidincarboxamid

MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

15

**Beispiel 70**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-[[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]amino]propyl)-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 71**

25 1-**{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino}phenyl**}-L-prolinamid

MS (ESI): m/z (%) = 423 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 72**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 73**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

- 10 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 74**

**Ethyl-1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-2-hydroxypropyl)-amino]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

- 15 MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

**Beispiel 75**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

**Beispiel 76**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 437 (M+H, 100).  
HPLC (Methode 5): rt = 1.74 min.

**Beispiel 77**

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(1-pyrrolidiny)l)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 448 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.30 min.

- 15 **Beispiel 78**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)l)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 462 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.50 min.

**Beispiel 79**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholiny)l)phenyl}amino}-2-hydroxy-propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 444 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.26 min.

**Beispiel 80**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

**Beispiel 81**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-propyl)-2-thiophencarboxamid**

10

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

**Beispiel 82**

**5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

15

MS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H, 100);

- 20 HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

**Beispiel 83**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

25

MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.



**Beispiel 84**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 428 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.39 min.

**Beispiel 85**

- 10 **5-Chloro-N-(3-{{3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 438 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.84 min.

- 15 **Beispiel 86**

**N-(3-{{3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 439 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.32 min.

**Beispiel 87**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.32 min.

**Beispiel 88**

**N-(3-{{[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

**Beispiel 89**

- 10 **N-(3-{{[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 425 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

- 15 **Beispiel 90**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 91**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

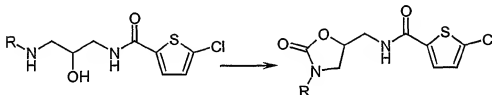
**Beispiel 91a****5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

5 Ausgehend von 4-(4-Amino-benzyl)-3-morpholinon (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc. ; 77; 1955; 633):

MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.66 min.

10 **Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten**



15

Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingedampft wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

25 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 27**

***N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

5 HPLC (Methode 1): rt (%) = 4.33 min (100).

**Beispiel 28**

**5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid**

10

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.13 min (100).

**Beispiel 29**

15 **5-Chloro-*N*-{[3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 4.12 min

20

**Beispiel 30**

**5-Chloro-*N*-{[3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25 MS (ESI): m/z (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 4.17 min

**Beispiel 92**

***tert*-Butyl-4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbamate**

5 ausgehend von Beispiel 58:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.51 (98.5).

**Beispiel 93**

10 ***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbamate**

ausgehend von Beispiel 59:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

15 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.41 (100).

**Beispiel 94**

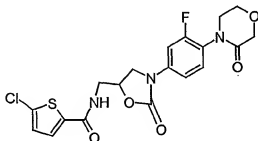
***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylcarbamate**

20

ausgehend von Beispiel 60:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.97 (100).

**Beispiel 95****5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5

260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan 10 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

15 *NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19(d,1H,thiophen), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H), 7.67 (d,1H,thiophen), 8.95(t,1H,CONH).

**Beispiel 96****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 62:

MS (ESI): *m/z* (%) = 359 ([M+Na]<sup>+</sup>, 71), 337 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 4.39 (100).

25 IC<sub>50</sub>: 2 μM

**Beispiel 97**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von Beispiel 63:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 458 ( $[M+Na]^+$ , 66), 436 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.89 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.4 nM

10 **Beispiel 98**

**N-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 64:

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 456 ( $[M+Na]^+$ , 55), 434 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.05 (100).

IC<sub>50</sub>: 50 nM

**Beispiel 99**

20 **N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.66 min.

25

**Beispiel 100**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

**Beispiel 101**

- 10 **Tert.-butyl-1-{4-[5-({(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

- 15 **Beispiel 102**

**1-{4-[5-({(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-4-piperidincarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 103**

- 25 **1-{4-[5-({(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl}-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.



**Beispiel 104**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 105**

- 10 **1-{4-[5-({(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl}phenyl]-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

15

**Beispiel 106**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

**Beispiel 107**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

**Beispiel 108**

**Ethyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 5):  $rt$  = 4.35 min.

**Beispiel 109**

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 436 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.98 min.

- 15 **Beispiel 110**

**5-Chloro-N-({3-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 474 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 4.63 min.

**Beispiel 111**

**5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.56 min.

**Beispiel 112**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 488 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.64 min.

**Beispiel 113**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 470 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.41 min.

- 15 **Beispiel 114**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 504 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.55 min.

**Beispiel 115**

**5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.23 min.

**Beispiel 116**

**5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

**Beispiel 117**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 10  
  
MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

**Beispiel 118**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 15  
  
MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

**Beispiel 119**

**5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25  
  
MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

**Beispiel 120**

**N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 465 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.07 min.

**Beispiel 121**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 452 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

- 15 **Beispiel 122**

**N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.52 min.

**Beispiel 123**

**N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 451 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 6): rt = 3.16 min.

**Beispiel 124**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.59 min.

**Beispiel 125**

10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 484 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.63 min.

15 **Beispiel 125a**

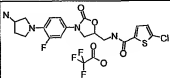
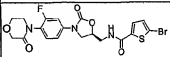
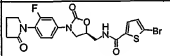
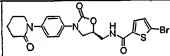
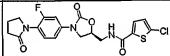
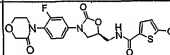
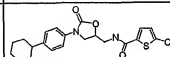
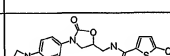
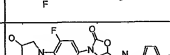
**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

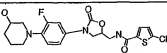
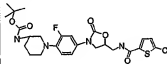
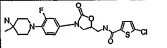

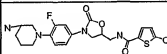

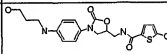
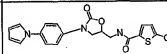
MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 3.25 min.

Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

25

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	[C <sub>50</sub> [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

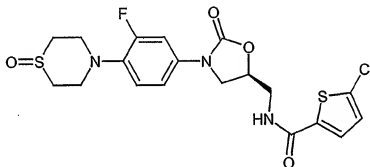
Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	C <sub>50</sub> [μM]
134	 <p>aus 1-(4-Amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82, 1988).</p>	207	0,48
135		202	1,1
136	 	239	1,2
137	 	219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7



Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

#### **Beispiel 14**

- 5     **5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]<sup>4</sup>,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



- 10     5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperodat
- 15     wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257°C;

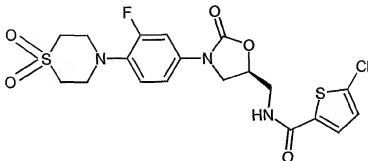
R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

- 20     IC<sub>50</sub>-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 15**

**Darstellung von 5-Chloro-N-(((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



5

Man versetzt 5-Chloro-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

15

Smp.: 238°C;

R<sub>f</sub> (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC<sub>50</sub>-Wert = 210 nM;

20

MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 16****5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid N-oxid**

- 5 wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-(((5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.  
MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

- 10 Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten**

- 15 Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

- 20 Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.

- 25 Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung

gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 31:**

**N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.63 min

**Beispiel 32:**

15 **5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)methyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.61 min

20

**Beispiel 33:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.70 min

**Beispiel 34:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.82 min

**Beispiel 35:**

**N-[(3-{3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.60 min

**Beispiel 140**

**5-Chloro-N-[(3-{4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

15

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 141**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(4-morpholiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.65 min

**Beispiel 142**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 143**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

10

MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

**Beispiel 144**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

15

MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);

20 HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

**Beispiel 145**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25

MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

**Beispiel 146**

**N-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 469 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.83 min

**Beispiel 147**

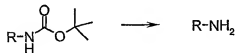
- 5-Chloro-N-([3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**
- 10

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.84 min

- 15 Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von Boc-Aminoschutzgruppen:

**Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxy-carbonyl):**

20



- Zu einer eiskühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca. 0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat
- 25
- 30

getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

#### **Beispiel 148**

***N*-(3-[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.68 (98).

IC<sub>50</sub>: 2.2  $\mu$ M

#### **Beispiel 149**

***N*-(3-[4-(Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 93:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 352 (M+H, 25);

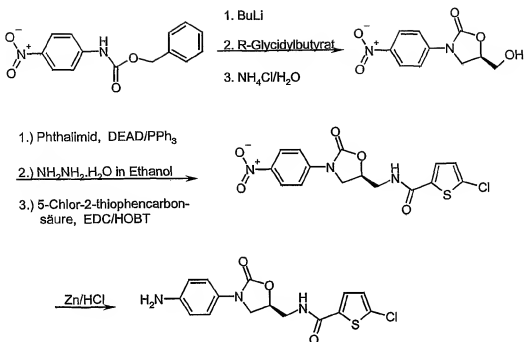
HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.50 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):



- 107 -

**Beispiel 150**

**5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophenecarboxamid**

5

ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

10

IC<sub>50</sub>: 2 µM

**Beispiel 151**

**5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

15

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

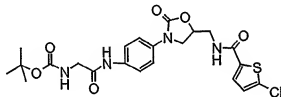
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 µM

Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

5 **Beispiel 152**

**5-Chloro-*N*-({3-[4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



10

Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol)

15 *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophenecarboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur geführt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

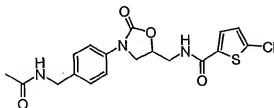
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): *m/z* (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

20

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 4.17 (97).

**Beispiel 153**

***N*-[3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



5

Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-[3-{4-(Aminomethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml, 0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),

10

MS (ESI): *m/z* (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);

HPLC (Methode 1): *rt* (%) = 3.78 (97).

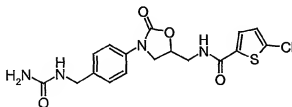
15

IC<sub>50</sub>: 0.6 µM

**Beispiel 154**

***N*-[3-{4-[(Aminocarbonyl)amino]methyl}phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

20



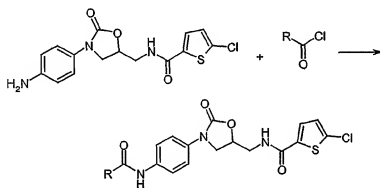
Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-[3-{4-(Aminomethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in

1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),  
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);

5 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.67 (83).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

**Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:**



Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 155**

***N*-(3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

- 5 LC-MS:  $m/z$  (%) = 394 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.25 (100).  
IC<sub>50</sub>: 1.2  $\mu$ M

**Beispiel 156**

- 10 ***5*-Chloro-*N*-[(2-oxo-3-{4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- LC-MS:  $m/z$  (%) = 462 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.87 (100).  
15 IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

**Beispiel 157**

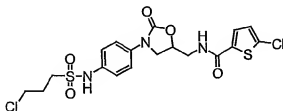
***5*-Chloro-*N*-[(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 20 LC-MS:  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.39 (100).  
IC<sub>50</sub>: 0.73  $\mu$ M

**Beispiel 158**

***N*-(4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

- 25 LC-MS:  $m/z$  (%) = 475 (M+H, 100).  
30 IC<sub>50</sub>: 0.46  $\mu$ M

**Beispiel 159****5-Chloro-*N*-{[3-(4-[[3-(3-chloropropyl)sulfonyl]amino]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

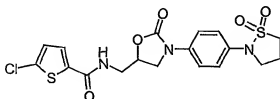
5

Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propan-sulfon-säurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlor-methan werden 35 mg (0.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

15

LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);LC-MS (Methode 5):  $rt$  (%) = 3.82 (91).IC<sub>50</sub>: 1.7  $\mu$ M

20

**Beispiel 160****5-Chloro-N-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

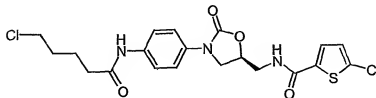
5

- Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-N-{{3-(4-{{(3-chloropropyl)sulfonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie), MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100); LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90). IC<sub>50</sub>: 0.14 µM

15

**Beispiel 161****5-Chloro-N-(((5S)-3-(4-[5-chloropentanoyl]amino)phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

20



25

0.5 g (1.29 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149)] werden in 27 ml Tetrahydrofuran

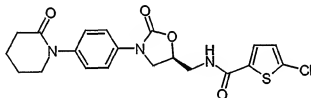
gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

5 Smp.: 211°C.

### Beispiel 162

**5-Chloro-N-({(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl}-2-thiophencarboxamid**

10



Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-  
 15 [((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische  
 20 Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

Smp.: 205°C;

NMR (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

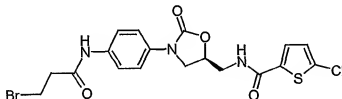
25

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM



**Beispiel 163**

**5-Chloro-N-[(5S)-3-{4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

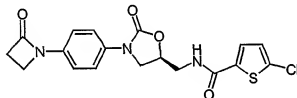


5

wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

**Beispiel 164**

**5-Chloro-N-[(5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



10

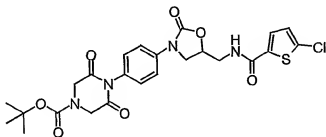
15 wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 406 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster.

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Beispiel 165**

***tert*-Butyl 4-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat**



5

Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBt, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie); MS (ESI):  $m/z$  (%) = 571 (M+Na, 82), 493 (100); HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.39 (90).

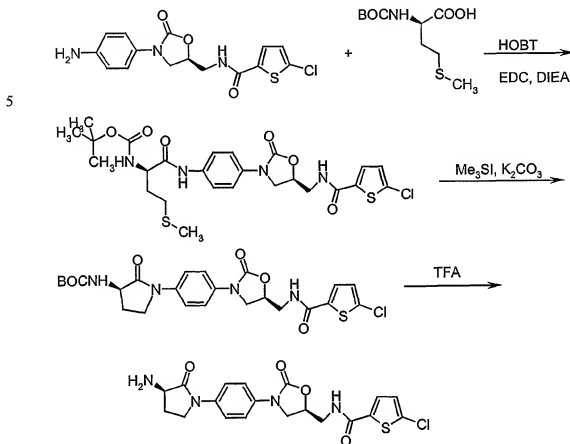
15

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

20

**Beispiel 166**

**N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**



**N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid**

429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit

DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 – Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

10

**tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat**

15 170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

20

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ =1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,3H), 3.8-3.9 (m,1H), 4.1-4.25 (m,1H), 4.25-4.45 (m,1H), 4.75-4.95 (m,1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d,1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s,1H).

25

**N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoracetat**

Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und

30

rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

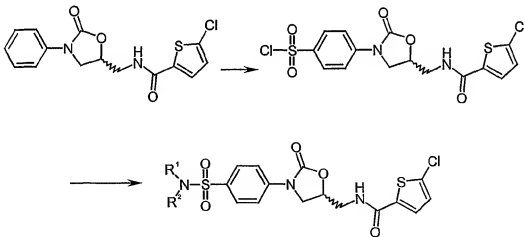
5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t, 1H, NHCO).

10

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

15 **Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid**



20

Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschlie-

ßend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

5      Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

10      Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 167**

**5-Chloro-*N*-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

15

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 ( $[M+Na]^+$ , 100), 470 ( $[M+H]^+$ , 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.34 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.5  $\mu$ M

20

**Beispiel 168**

**5-Chloro-*N*-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 499 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

25

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 3.3 (100).

**Beispiel 169**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESD): m/z (%) = 484 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;  
HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.4 (100).

**Beispiel 170**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

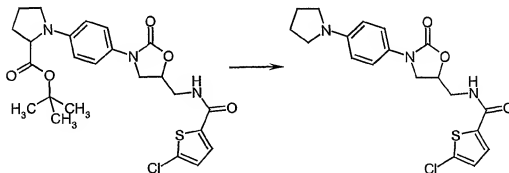
10

- MS (ESD): m/z (%) = 500 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;  
HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.9 (100).

**Beispiel 171**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

15



20

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingengt und mit Ether und 2 N Salzsäure

25

verföhrt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. wässr. NH}_3\text{-Lsg.} = 100/1/0.1$  bis  $20/1/0.1$ ).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $t_r = 3.81$  min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit ( $t_r$ ) ist Minuten):

10

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur:  $30^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.75 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.01 \text{ M HClO}_4$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

15

[2] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur:  $30^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.75 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.01 \text{ M H}_3\text{PO}_4$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $\rightarrow 0.5 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

20

[3] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur:  $30^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.75 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.005 \text{ M HClO}_4$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

25

[4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen:  $50^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.6 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.6 \text{ g } 30\% \text{ige HCl/I Wasser}$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $0.0 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 9 \text{ min } 10\% \text{A}$

30

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ , Temperatur:  $40^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.5 \text{ ml min}^{-1}$ , Eluent A =  $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\% \text{ Ameisensäure}$ , Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient:  $0.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 4 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 6 \text{ min } 90\% \text{A}$



[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

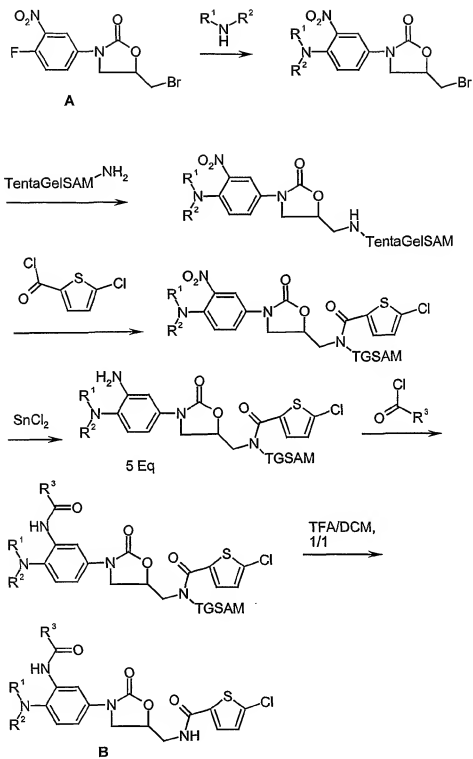
Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1% Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

### Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese

Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisopropylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropan (5 eq) in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH,

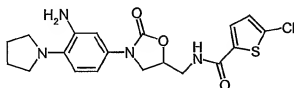
DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden Säurechloride überführt. Das Harz wurde wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten **B** zu erhalten.



Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

**Beispiel 172**

**N-[(3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



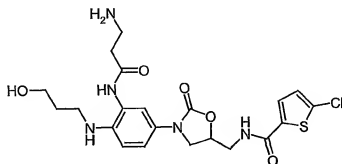
5

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat **1** umgesetzt. Das nach der Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

**Beispiel 173**

**N-[(3-{3-( $\beta$ -Alanyl)amino}-4-[(3-hydroxypropyl)amino]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



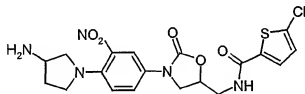
20

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat **1** und Fmoc-β-Alanin als Säurederivat **1** umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

#### **Beispiel 174**

**N-({3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

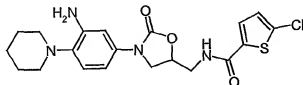


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 μmol) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat **1** umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 2.07–2.17, m, 1 H; 2.39–2.49, m, 1 H; 3.21–3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50–3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88–4.00, m, 2 H; 4.14 – 4.21, t, 1 H; 4.85 – 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

**Beispiel 175**

**N-({3-[3-amino-4-(1-piperidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



5

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch

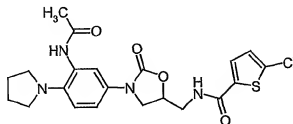
10

Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

15

**Beispiel 176**

**N-({3-[3-(Acetyl-amino)-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



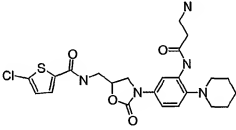
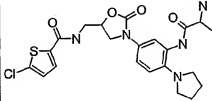
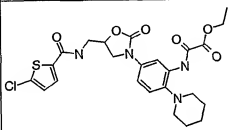
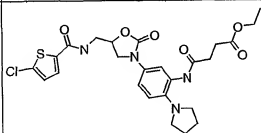
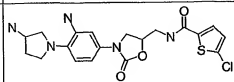
20

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32.5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethyl-

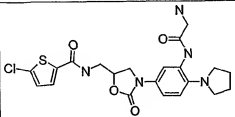
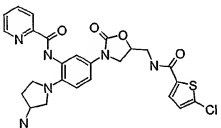
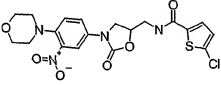
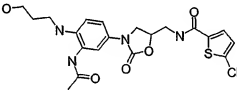
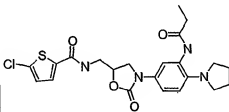
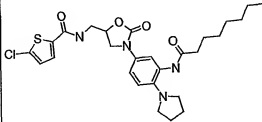
acetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

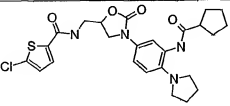
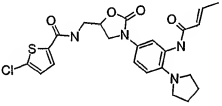
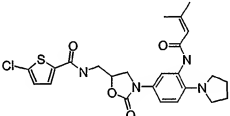
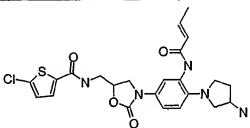
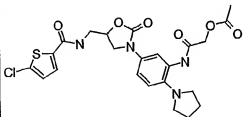
- 5  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

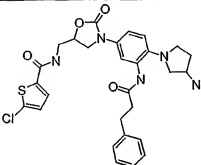
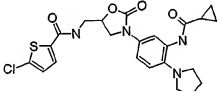
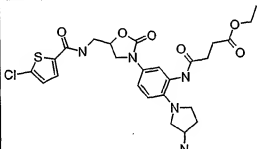
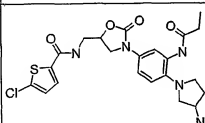
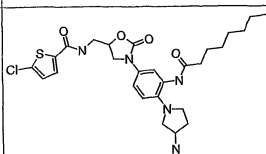
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

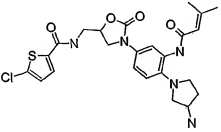
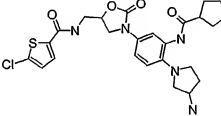
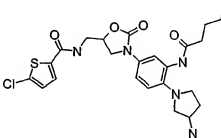
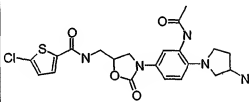
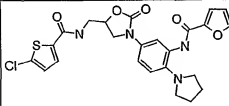
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

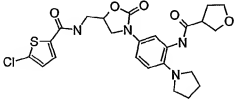
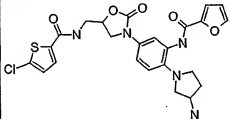
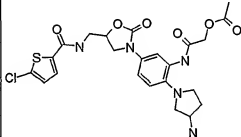
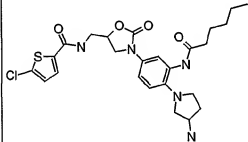
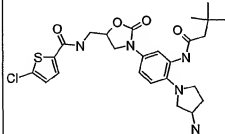


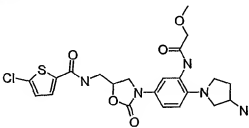
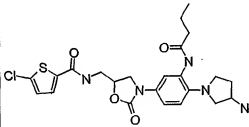
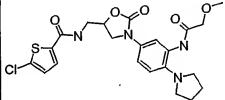
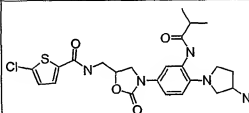
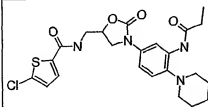
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

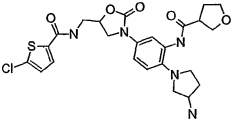
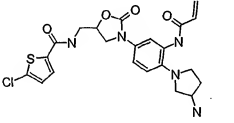
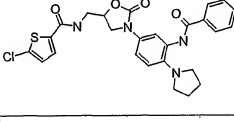
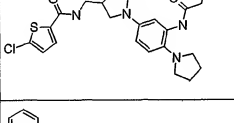
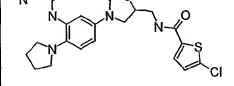
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

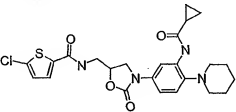
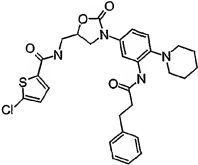
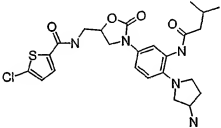
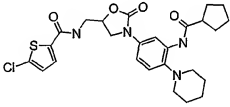
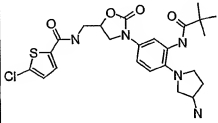
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

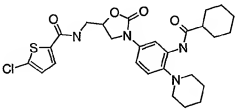
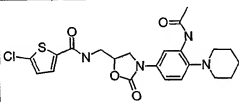
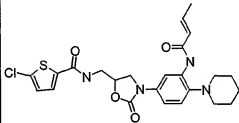
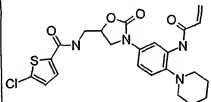
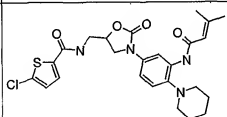
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

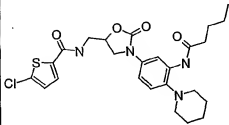
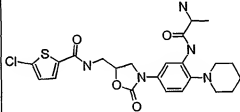
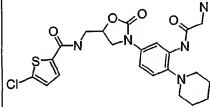
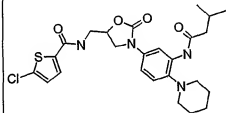
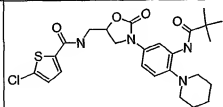
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

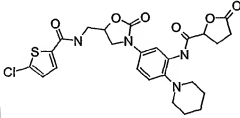
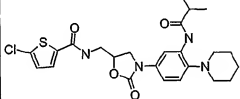
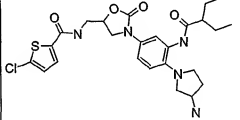
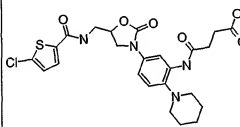
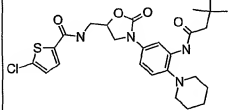
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

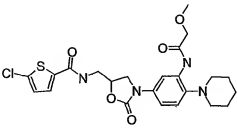
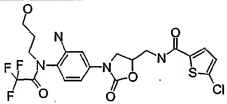
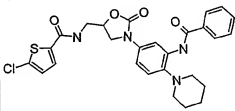
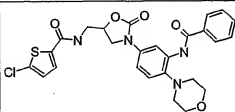
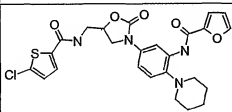
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

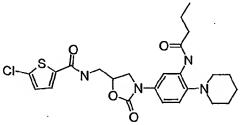
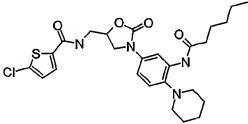
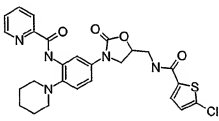
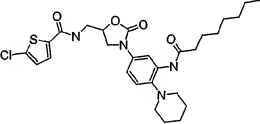
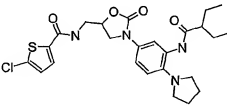


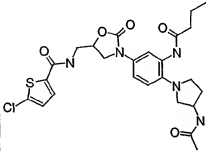
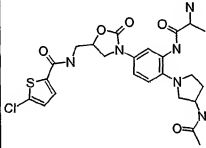
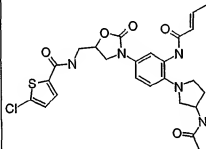
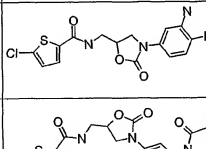
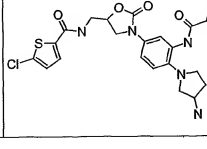
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

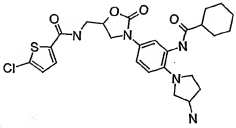
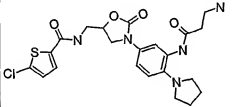
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8





Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule (50 mm x 2.1 mm, 3,5 µm), Laufmittel A: 99.9 % Acetonitril/0.1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99.9 % Wasser/0.1 % Ameisensäure; Gradient:

Zeit	A: %	B: %	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.

- 146 -

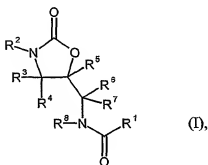
Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O  
beinhalten, ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.



Patentansprüche

## 1. Kombinationen enthaltend

- 5 A) mindestens eine Verbindung der Formel (I)



(I),

in welcher

10

R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

15

R<sup>2</sup> für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht,

20

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

25

wobei

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

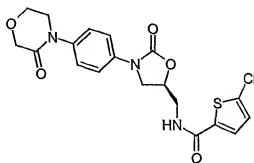
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen

und

B) mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.

2. Kombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid der Formel



seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen ist.

3. Kombinationen nach Anspruch 1 oder 2, deren weitere pharmazeutische Wirkstoffe B) Plättchenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren sind.
- 5 4. Verfahren zur Herstellung der Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Oxazolidinone der Formel (I) und Kombinationswirkstoffe in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.
- 10 5. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
- 15 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
- 20 8. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 25 9. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.
- 30

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/422 A61K31/435 //(A61K31/435,31:422)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) ( ) 5 July 2001 (2001-07-05) claims 1-15; examples 1-254	1-9
E	DE 101 05 989 A (BAYER AG) 14 August 2002 (2002-08-14) page 3, line 7 - page 10, line 11; claims 1-11; examples 1-11	1-9
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2002

Date of mailing of the international search report

15/11/2002

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/06237

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24 June 1999 (1999-06-24) page 37, line 29-32; example 1 page 40, line 30,31; example 1 page 45, line 35,36; example 2 page 48, line 8,9; example 2 page 54, line 30-32; example 5 page 56, line 9-11; example 5 -----	1-9
A	US 6 159 997 A (HORIKOSHI HIROYOSHI ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) examples 3,4; table 3 -----	1-9
A	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21 July 1999 (1999-07-21) page 4, line 1 -page 9, line 37 -----	1-9
A	US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) claims 1-22 -----	1-9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 05-07-2001 AU 2841401 A 09-07-2001 WO 0147919 A1 05-07-2001 NO 20023043 A 14-08-2002
DE 10105989	A	14-08-2002	DE 10105989 A1 14-08-2002 WO 02064575 A1 22-08-2002
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1 17-06-1999 AU 744002 B2 14-02-2002 AU 1964799 A 05-07-1999 BR 9813477 A 24-10-2000 CA 2313651 A1 24-06-1999 CN 1281451 T 24-01-2001 WO 9931092 A1 24-06-1999 EP 1056743 A1 06-12-2000 HU 0004353 A2 28-03-2002 JP 2002508370 T 19-03-2002 NO 20002958 A 11-08-2000 PL 341008 A1 12-03-2001 SK 8572000 A3 10-07-2001 ZA 9811339 A 08-07-1999
US 6159997	A	12-12-2000	AT 209046 T 15-12-2001 AU 706628 B2 17-06-1999 AU 5626196 A 16-01-1997 CA 2180296 A1 04-01-1997 CN 1148492 A ,B 30-04-1997 CZ 9601982 A3 15-01-1997 DE 69617116 D1 03-01-2002 DE 69617116 T2 29-08-2002 DK 753298 T3 21-05-2002 EP 0753298 A1 15-01-1997 ES 2165474 T3 16-03-2002 HU 9601808 A2 28-04-1997 IL 118778 A 14-07-1999 JP 9071540 A 18-03-1997 NO 962784 A 06-01-1997 NZ 286920 A 24-06-1997 PT 753298 T 28-03-2002 RU 2158607 C2 10-11-2000 TW 474809 B 01-02-2002 US 5798375 A 25-08-1998 ZA 9605650 A 27-01-1997
EP 0930076	A	21-07-1999	AU 714618 B2 06-01-2000 AU 3459597 A 09-02-1998 EP 0930076 A1 21-07-1999 HU 9903166 A2 28-09-2000 NO 990166 A 15-03-1999 NZ 333723 A 29-09-2000 US 2002013308 A1 31-01-2002 CA 2261040 A1 22-01-1998 CN 1230122 A 29-09-1999 CZ 9900102 A3 16-06-1999 EP 1175902 A1 30-01-2002 WO 9802183 A1 22-01-1998 JP 10081632 A 31-03-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0930076	A	RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255	A	02-07-1996	
		DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/422 A61K31/435 //(A61K31/435,31:422)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ; BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) ( ) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche 1-15; Beispiele 1-254	1-9
E	DE 101 05 989 A (BAYER AG) 14. August 2002 (2002-08-14) Seite 3, Zeile 7 - Seite 10, Zeile 11; Ansprüche 1-11; Beispiele 1-11 --- -/-	1-9



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"IT" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. November 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

15/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2  
NL - 2200 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Kling, I



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Bezt. Anspruch Nr.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 37, Zeile 29-32; Beispiel 1 Seite 40, Zeile 30,31; Beispiel 1 Seite 45, Zeile 35,36; Beispiel 2 Seite 48, Zeile 8,9; Beispiel 2 Seite 54, Zeile 30-32; Beispiel 5 Seite 56, Zeile 9-11; Beispiel 5 -----	1-9
A	US 6 159 997 A (HORIYOSHI HIROYOSHI ET AL) 12. Dezember 2000 (2000-12-12) Beispiele 3,4; Tabelle 3 -----	1-9
A	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21. Juli 1999 (1999-07-21) Seite 4, Zeile 1 -Seite 9, Zeile 37 -----	1-9
A	US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL) 2. Juli 1996 (1996-07-02) Ansprüche 1-22 -----	1-9

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 02/06237

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl der Anspruch 5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese Internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser Internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen enthalten:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen oder Verfahren oder Verwendungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche, mögliche Permutationen und/oder Einschränkungen, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefasst) gelten können, nämlich die Verbindungen und Verfahren recherchiert wurden, z.B. wie diese in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, einschliesslich nahverwandter homologer Verbindungen etc., oder wie in der Beschreibung auf Seite 3 und folgende in Kombination mit der auf Seite 30 angegebenen Komponente B.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 AU 2841401 A WO 0147919 A1 NO 20023043 A	05-07-2001 09-07-2001 05-07-2001 14-08-2002
DE 10105989	A	14-08-2002	DE 10105989 A1 WO 02064575 A1	14-08-2002 22-08-2002
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1 AU 744002 B2 AU 1964799 A BR 9813477 A CA 2313651 A1 CN 1281451 T WO 9931092 A1 EP 1056743 A1 HU 0004353 A2 JP 2002508370 T NO 20002958 A PL 341008 A1 SK 8572000 A3 ZA 9811339 A	17-06-1999 14-02-2002 05-07-1999 24-10-2000 24-06-1999 24-01-2001 24-06-1999 06-12-2000 28-03-2002 19-03-2002 11-08-2000 12-03-2001 10-07-2001 08-07-1999
US 6159997	A	12-12-2000	AT 209046 T AU 706628 B2 AU 5626196 A CA 2180296 A1 CN 1148492 A ,B CZ 9601982 A3 DE 69617116 D1 DE 69617116 T2 DK 753298 T3 EP 0753298 A1 ES 2165474 T3 HU 9601808 A2 IL 118778 A JP 9071540 A NO 962784 A NZ 286920 A PT 753298 T RU 2158607 C2 TW 474809 B US 5798375 A ZA 9605650 A	15-12-2001 17-06-1999 16-01-1997 04-01-1997 30-04-1997 15-01-1997 03-01-2002 29-08-2002 21-05-2002 15-01-1997 16-03-2002 28-04-1997 14-07-1999 18-03-1997 06-01-1997 24-06-1997 28-03-2002 10-11-2000 01-02-2002 25-08-1998 27-01-1997
EP 0930076	A	21-07-1999	AU 714618 B2 AU 3459597 A EP 0930076 A1 HU 9903166 A2 NO 990166 A NZ 333723 A US 2002013308 A1 CA 2261040 A1 CN 1230122 A CZ 9900102 A3 EP 1175902 A1 WO 9802183 A1 JP 10081632 A	06-01-2000 09-02-1998 21-07-1999 28-09-2000 15-03-1999 29-09-2000 31-01-2002 22-01-1998 29-09-1999 16-06-1999 30-01-2002 22-01-1998 31-03-1998

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen-

PCT/EP 02/06237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0930076	A	RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255	A	02-07-1996	
		DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995

BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. Januar 2003 (03.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 03/000256 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: A61K 31/422,  
31/435 // (A61K 31/435, 31/422)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06237

(22) Internationales Anmeldedatum:  
7. Juni 2002 (07.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
101 29 725.4 20. Juni 2001 (20.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];  
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder: und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander  
[DE/DE]; Moospfad 30, 42113 Wuppertal (DE). LAMPE,  
Thomas [DE/DE]; Briller Str. 46, 42105 Wuppertal (DE).  
PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103  
Wuppertal (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am  
Tescher Busch 13, 42327 Wuppertal (DE). POHLMANN,  
Jens [DE/DE]; Kronenstr. 14, 42285 Wuppertal (DE).  
RÖHRIG, Susanne [DE/DE]; Buschstr. 20, 45276 Essen  
(DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig  
22a, 42113 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-  
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,  
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, NI, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu  
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die  
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,  
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,  
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,

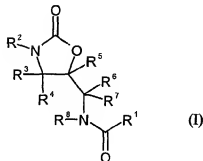
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED OXAZOLIDINONES FOR COMBINATIONAL THERAPY

(54) Bezeichnung: KOMBINATIONSTHERAPIE SUBSTITUIERTER OXAZOLIDINONE

(57) Abstract: The invention relates to combinations of A) oxazolidinones  
of formula (I) and B) other active ingredients, to a method for producing  
said combinations and to the use thereof as medicaments, in particular for  
the treatment and/or prophylaxis of thrombo-embolic diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinati-  
onen von A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen,  
ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung  
als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe von  
thromboembolischen Erkrankungen.



WO 03/000256 A1



CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**(15) Informationen zur Berichtigung:**

siehe PCT Gazette Nr. 06/2003 vom 6. Februar 2003, Sec-  
tion II

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

**(48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten**

**Fassung:**

6. Februar 2003

**Kombinationstherapie substituierter Oxazolidinone**

Die vorliegende Erfindung betrifft Kombinationen von A) Oxazolidinonen der  
5 Formel (I) mit B) anderen Wirkstoffen, ein Verfahren zur Herstellung dieser Kombinationen und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.

Oxazolidinone der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des  
10 Blutgerinnungsfaktors Xa und als Antikoagulantien.

Eine antithrombotische Wirkung von Faktor Xa-Inhibitoren konnte in zahlreichen Tiermodellen (vgl. WO 99/37304; WO 99/06371; J. Hauptmann, J. Stürzebecher, Thrombosis Research 1999, 93, 203; F. Al-Obeidi, J. A. Ostrem, Factor Xa  
15 inhibitors, Exp. Opin. Ther. Patents 1999, 9, 931; B.-Y. Zhu, R. M. Scarborough, Curr. Opin. Card. Pulm. Ren. Inv. Drugs 1999, 1 (1), 63, M. Samama, J. M. Walenga, B. Kaiser, J. Fareed, Specific Factor Xa Inhibitors, Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, edited by M. Verstraete, V. Fuster, E. J. Topol, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia  
20 1998) sowie in klinischen Studien an Patienten (The Ephesus Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Penthifra Study, blood, Vol 96, 490a, 2000; The Pentamaks Study, blood, Vol 96, 490a-491a, 2000; The Pentathlon 2000 Study, blood, Vol 96, 491a, 2000) nachgewiesen werden. Faktor Xa-Inhibitoren können deshalb bevorzugt eingesetzt werden in Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von  
25 thromboembolischen Erkrankungen.

Thromboembolische Gefäßerkrankungen sind die häufigste Ursache von Morbidität und Mortalität in den industrialisierten Ländern (Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; American Heart Association, 2000 heart and  
30 stroke statistical update, Dallas, TX: American Heart Association, 2000). Die antikoagulatorische Therapie hat sich bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen,



um thrombotische Gefäßverschlüsse zu vermeiden bzw. um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu eröffnen, bewährt und nimmt einen hohen Stellenwert bei der Prophylaxe und Behandlung von koronaren, peripheren und cerebralen Gefäßerkrankungen ein, sowie bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Venenthrombosen und Lungenembolien.

Ursache für thromboembolische Komplikationen können atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwand sein, insbesondere Störungen der Endothelfunktion, die zu akuten thrombotischen Verschlüssen führen können. Die Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die von einer Vielzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren abhängig ist. Klinische Studien haben gezeigt, dass eine Prophylaxe mit Antikoagulantien den Verlauf der arteriellen Gefäßerkrankung nicht entscheidend beeinflusst. Eine gezielte Behandlung der Risikofaktoren in Verbund mit einer anti-thrombotischen Therapie ist daher vorteilhaft.

Risikofaktoren für koronare, periphere und cerebrale Gefäßerkrankungen sind beispielsweise: Erhöhte Serumcholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, Zigarettenrauchen, Diabetes mellitus (Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, K. Starke; Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg Berlin Oxford; Thiemes Innere Medizin, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York). Präventivmedizinische Prinzipien basieren auf dem Ausschalten dieser Risikofaktoren. Neben der Änderung von Lebensgewohnheiten gehören dazu auch pharmakologische Maßnahmen wie beispielsweise eine antihypertensive Therapie, lipidsenkende Arzneimittel oder Thromboseprophylaxe. Darüber hinaus ist zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankung die Kombination mit Koronartherapeutika geeignet.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit bestimmten anderen Wirkstoffen interessante Eigenschaften besitzen und für die Prophylaxe und/oder Behandlung verschiedener Krankheiten besser geeignet sind als die Einzelwirkstoffe alleine.

Gegenstand der Erfindung sind daher Kombinationen von

A) Oxazolidinonen der Formel (I) mit

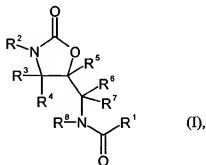
5

B) anderen Wirkstoffen, insbesondere mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren.

- 10 Unter „Kombinationen“ im Sinne der Erfindung werden nicht nur Darreichungsformen, die alle Komponenten enthalten (sog. Fixkombinationen), und Kombinationspackungen, die die Komponenten voneinander getrennt enthalten, verstanden, sondern auch gleichzeitig oder zeitlich versetzt applizierte Komponenten, sofern sie zur Prophylaxe und/oder Behandlung derselben Krankheit eingesetzt werden. Ebenso ist es möglich, zwei oder mehr Wirkstoffe miteinander zu kombinieren, es handelt sich dabei also jeweils um zwei- oder mehrfach-Kombinationen.
- 15

Geeignete Oxazolidinone der erfindungsgemäßen Kombination umfassen beispielsweise Verbindungen der Formel (I)

20



in welcher:

R¹ für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann;

25

R<sup>2</sup> für einen beliebigen organischen Rest steht;

5 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

10 Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

15 R<sup>1</sup> für gegebenenfalls benzokondensiertes Thiophen (Thienyl) steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe von Halogen; Cyano; Nitro; Amino; Aminomethyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, das gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen substituiert sein kann; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy; Imidazoliny; -C(=NH)NH<sub>2</sub>; Carbamoyl; und Mono- und Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl-aminocarbonyl,

20 R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

D-M-A-,

B-M-A-,

25 B-,

B-M-,

B-M-B-,

D-M-B-,

30 wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu  
 5 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten, mono- oder bicyclischen, gegebenenfalls benzokondensierten 4- bis 9-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus  
 10 der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S-, -SO<sub>2</sub>- oder für eine kovalente Bindung steht;

15 wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Hetero-  
 20 arylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl-carbonyl; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>n</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,  
 25

wobei:

30 v entweder 0 oder 1 bedeutet und

$R^{27}$ ,  $R^{28}$  und  $R^{29}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyl, Carbamoyl, Trifluormethyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten,

5 und/oder

$R^{27}$  und  $R^{28}$  bzw.  $R^{27}$  und  $R^{29}$  zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

10

$R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_4)$ -Alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkylsulfonyl,  $(C_1-C_4)$ -Hydroxyalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Aminoalkyl, Di- $(C_1-C_4)$ -alkyl-amino- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $-CH_2C(NR^{27}R^{28})=NR^{29}$  oder  $-COR^{33}$  bedeuten,

15

wobei

$R^{33}$   $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxy- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $(C_1-C_4)$ -Aminoalkyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkoxycarbonyl,  $(C_1-C_4)$ -Alkanoyl- $(C_1-C_4)$ -alkyl,  $(C_3-C_7)$ -Cycloalkyl,  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl,  $(C_1-C_8)$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Acetyl substituiert sein kann,  $(C_6-C_{14})$ -Aryl,  $(C_5-C_{10})$ -Heteroaryl, Trifluormethyl, Tetrahydrofuran-yl oder Butyrolacton bedeutet,

20

25

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für  $(C_1-C_6)$ -Alkyl stehen

30

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5

R<sup>1</sup> für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Amino, Aminomethyl oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vorzugsweise Fluor, substituiert sein kann,

10

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

15

D-M-A-,

B-M-A-,

B-,

B-M-,

B-M-B-,

20

D-M-B-,

wobei:

der Rest „A“ für (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl, vorzugsweise für (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, insbesondere

25

für Phenyl oder Naphthyl, ganz besonders bevorzugt für Phenyl, steht;

der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht, der bis zu 3 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, insbesondere bis zu 2 Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder, aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;

der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 4- bis 7-gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu drei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
der Rest „M“ für -NH-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-,  
5 -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO-, -COO-, -OOC-, -S- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei  
die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein-  
10 oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Nitro; Carbamoyl; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Hetero-arylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethyloxy; -COOR<sup>27</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>27</sup>; -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OR<sup>30</sup>; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OR<sup>27</sup>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>n</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

20

wobei:

v entweder 0 oder 1 bedeutet und

25 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl bedeuten,

und/oder

30 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-

gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei, vorzugsweise bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden, und

5            $R^{30}$  und  $R^{31}$  gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl oder  
10           -CH<sub>2</sub>C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup> bedeuten,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

15           und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

20            $R^1$  für Thiophen (Thienyl), insbesondere 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, vorzugsweise Methyl, wobei der (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest gegebenenfalls seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, vor-  
25           zugsweise Fluor, substituiert sein kann,

$R^2$  für eine der folgenden Gruppen steht:

A-,

A-M-,

30           D-M-A-,

B-M-A-,



B-,  
 B-M-,  
 B-M-B-,  
 D-M-B-,

5

wobei:

der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;  
 der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,  
 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-  
 gliedrigen Heterocyclus steht, der bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-  
 Kettenglieder aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und O enthält;  
 der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-,  
 -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

15

wobei

die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein-  
 oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von  
 Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-  
 Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy;  
 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-  
 Alkyl; und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

20

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrer-  
 seits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe  
 von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>v</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und  
 -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

25

wobei:

30

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

5 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

10 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

15 R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

20 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

25 Insbesondere bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

30 R<sup>1</sup> für 2-Thiophen, steht, das gegebenenfalls in der 5-Position substituiert sein kann durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluor-methyl,

R<sup>2</sup> für eine der folgenden Gruppen steht:

- A-,
- A-M-,
- 5 D-M-A-,
- B-M-A-,
- B-,
- B-M-,
- B-M-B-,
- 10 D-M-B-,

wobei:

- der Rest „A“ für Phenyl oder Naphthyl, insbesondere für Phenyl, steht;
- der Rest „B“ für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus steht,
- 15 der bis zu 2 Heteroatome aus der Reihe S, N, NO (N-Oxid) und O enthält;
- der Rest „D“ für einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus steht, der ein Stickstoffatom und gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom und/oder Hetero-Kettenglied aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O; oder bis zu zwei Heteroatome und/oder Hetero-Kettenglieder aus der
- 20 Reihe S, SO, SO<sub>2</sub> und O enthält;
- der Rest „M“ für -NH-, -O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>O-, -CONH-, -NHCO- oder für eine kovalente Bindung steht;

wobei

- 25 die zuvor definierten Gruppen „A“, „B“ und „D“ jeweils gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können mit einem Rest aus der Gruppe von Halogen; Trifluormethyl; Oxo; Cyano; Pyridyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Arylcarbonyl; (C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)-Heteroarylcarbonyl; (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy; -CONR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -SO<sub>2</sub>NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -OH; -NR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>; (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl; und Cyclopropyl,
- 30 Cyclopentyl oder Cyclohexyl,

wobei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl und Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können durch einen Rest aus der Gruppe von Cyano; -OH; -OCH<sub>3</sub>; -NR<sup>28</sup>R<sup>29</sup>; -CO(NH)<sub>x</sub>(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>) und -C(NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>)=NR<sup>29</sup>,

5

wobei:

v entweder 0 oder 1, vorzugsweise 0, bedeutet und

10 R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup> und R<sup>29</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl oder aber Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl bedeuten und/oder

15 R<sup>27</sup> und R<sup>28</sup> bzw. R<sup>27</sup> und R<sup>29</sup> zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten oder teilweise ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu zwei gleichen oder unterschiedlichen Heteroatomen aus der Gruppe von N, O und S bilden können, und

20

R<sup>30</sup> und R<sup>31</sup> gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Aminoalkyl, Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkylamino-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl oder Phenyl-carbonyl bedeuten,

25

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder für (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen

30 und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

worin

5      $R^1$      für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

$R^2$      für D-A- steht:

10     wobei:

      der Rest „A“ für Phenylen steht;

      der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen steht,

      der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

15     der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

      in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

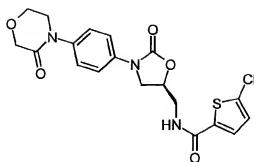
      wobei

20     die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

25      $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen

und deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt ist hierbei die Verbindung mit der folgenden  
30     Formel



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate und Prodrugs.

5      Bislang sind Oxazolidinone im wesentlichen nur als Antibiotika, vereinzelt auch als MAO-Hemmer und Fibrinogen-Antagonisten beschrieben (Übersicht: Riedl, B., Endermann, R., Exp. Opin. Ther. Patents **1999**, 9 (5), 625), wobei für die antibakterielle Wirkung eine kleine 5-[Acyl-aminomethyl]-gruppe (bevorzugt 5-[Acetylaminomethyl]) essentiell zu sein scheint.

10

Substituierte Aryl- und Heteroarylphenyloxazolidinone, bei denen an das N-Atom des Oxazolidinonrings ein ein- oder mehrfach substituierte Phenylrest gebunden sein kann und die in der 5-Position des Oxazolidinonrings einen unsubstituierten N-Methyl-2-thiophencarboxamid-Rest aufweisen können, sowie ihre Verwendung als  
15      antibakteriell wirkende Substanzen sind bekannt aus den U.S.-Patentschriften US-A-5 929 248, US-A-5 801 246, US-A-5 756 732, US-A-5 654 435, US-A-5 654 428 und US-A-5 565 571.

Darüber hinaus sind benzamidinhaltige Oxazolidinone als synthetische Zwischenstufen bei der Synthese von Faktor Xa-Inhibitoren bzw. Fibrinogenantagonisten  
20      bekannt (WO-A-99/31092, EP-A-623615).

Die Verbindungen der Formel (I) können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere) oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten,  
25      existieren. Umfasst sind sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren

jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

5 Weiterhin können bestimmte Verbindungen der Formel (I) in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls umfasst.

10 Physiologisch unbedenkliche, d.h. pharmazeutisch verträgliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essig-  
15 säure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

Als pharmazeutisch verträgliche Salze können auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von  
20 Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin oder Methylpiperidin.

Als „Hydrate“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I)  
25 bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Hydratation mit Wasser eine Molekül-Verbindung (Solvat) bilden. In den Hydraten sind die Wassermoleküle nebenvalent durch zwischenmolekulare Kräfte, insbesondere Wasserstoff-Brückenbindungen angelagert. Feste Hydrate enthalten Wasser als sogenanntes Kristall-Wasser in stöchiometrischen Verhältnissen, wobei die Wassermoleküle hinsichtlich ihres  
30 Bindungszustands nicht gleichwertig sein müssen. Beispiele für Hydrate sind

Sesquihydrate, Monohydrate, Dihydrate oder Trihydrate. Gleichmaßen kommen auch die Hydrate von Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht.

Als „Prodrugs“ werden solche Formen der Verbindungen der obigen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv sein können, jedoch in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden können (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

10

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bevorzugt ist.

15

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. bei Alkylsulfonyl, Hydroxyalkyl, Hydroxyalkylcarbonyl, Alkoxyalkyl, Alkoxyalkylcarbonyl, Alkanoylalkyl, Aminoalkyl oder Alkylaminoalkyl.

20

(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkyl steht für einen cyclischen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cycloalkylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Cycloalkyl ab. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

25

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl.

30



(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

5

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, tert.-Butoxy, n-Pentoxy, n-Hexoxy, n-Heptoxy und n-Oktoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkoxygruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy bevorzugt ist.

10

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Alkoxy-alkyl, Alkoxy-carbonyl-alkyl und Alkoxy-carbonyl.

15

Mono- oder Di-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylaminocarbonyl steht für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino und *N*-t-Butyl-*N*-methylamino.

20

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl, n-Hexanoyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkanoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkanoyl und (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyl bevorzugt ist.

25

30

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Cycloalkanoyl und Alkanoylalkyl.

- 5     (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-Cycloalkanoyl steht für einen wie zuvor definierten Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist.

- 10     (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkanoyloxymethoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkanoyloxymethoxy-Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxymethoxy, Propionoxymethoxy, n-Butyroxymethoxy, i-Butyroxymethoxy, Pivaloyloxymethoxy, n-Hexanoyloxymethoxy. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Alkanoyloxymethoxy-Gruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkanoyloxymethoxy bevorzugt ist.

- 15     (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>)-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Phenyl, Naphthyl, Phenanthrenyl und Anthracenyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Arylgruppen mit weniger Kohlenstoffatomen wie z.B. (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl ab. Im allgemeinen gilt, dass (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl bevorzugt ist.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. Arylcarbonyl.

- 25     (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroaryl oder ein 5- bis 10-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, O, N und/oder NO (N-Oxid) steht für einen mono- oder bicyclischen Heteroaromaten, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten, verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridaziny, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Isoxazolyl, Indoliziny, Indolyl,
- 30

Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl. Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Heterocyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen ab. Im allgemeinen gilt, dass 5- oder 6-gliedrige aromatische Heterocyclen wie z.B. Pyridyl, Pyridyl-N-oxid, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl bevorzugt sind.

Aus dieser Definition leitet sich auch die Bedeutung des entsprechenden Bestandteils anderer komplexerer Substituenten ab wie z.B. (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)-Heteroarylcarbonyl.

10

Ein 3- bis 9-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter, mono- oder bicyclischer, gegebenenfalls benzokondensierter Heterocyclen mit bis zu 3 Heteroatomen und/oder Heterokettengliedern aus der Reihe S, SO, SO<sub>2</sub>, N, NO (N-Oxid) und/oder O steht für einen Heterocyclen, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann, der mono- oder bicyclisch sein kann, bei dem an zwei benachbarte Ringkohlenstoffatomen ein Benzolring ankondensiert sein kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Morpholinyl-N-oxid, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl und Cyclohexyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

15

20

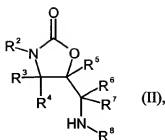
25

Aus dieser Definition leiten sich analog die entsprechenden Cyclen mit geringerer Ringgröße wie z.B. 5- bis 7-gliedrige Cyclen ab.

Die Verbindungen der Formel (I) können hergestellt werden, indem man entweder gemäß einer Verfahrensalternative

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

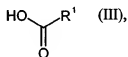
30



in welcher

5 die Reste  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)



10

in welcher

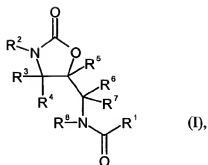
der Rest  $R^1$  die oben angegebene Bedeutung hat,

15

oder aber mit den entsprechenden Carbonsäurehalogeniden, vorzugsweise Carbonsäurechloriden, oder aber mit den entsprechenden symmetrischen oder gemischten Carbonsäureanhydriden der zuvor definierten Carbonsäuren der allgemeinen Formel (III)

20

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzes und/oder einer Base, zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



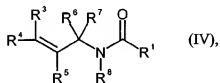
in welcher

5 die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt,

10 oder aber gemäß einer Verfahrensalternative

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



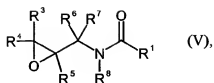
15

in welcher

die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

20

mit einem geeigneten selektiven Oxidationsmittel in einem inerten Lösungsmittel in das entsprechenden Epoxid der allgemeinen Formel (V)



in welcher

5 die Reste  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt,

10 und durch Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators mit einem Amin der allgemeinen Formel (VI)

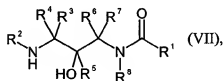


15 in welcher

der Rest  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat,

zunächst die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

20

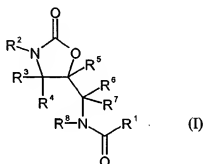


in welcher

25 die Reste  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  die oben angegebenen Bedeutungen haben,

herstellt und

anschließend in inertem Lösungsmittel in Anwesenheit von Phosgen oder  
5 Phosgenäquivalenten wie z.B. Carbonyldiimidazol (CDI) zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



10 in welcher

die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 cyclisiert,

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass R<sup>2</sup> einen 3- bis 7- gliedrigen gesättigten oder teilweise ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit einem oder  
20 mehreren gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Gruppe von N und S enthält, eine Oxidation mit einem selektiven Oxidationsmittel zum entsprechenden Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid anschließen kann

und/oder

25

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine Cyanogruppe im Molekül aufweist, eine Amidinierung dieser Cyanogruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

5

und/oder

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung eine BOC-Aminoschutzgruppe im Molekül aufweist, eine Abspaltung dieser BOC-Aminoschutzgruppe mit den üblichen Methoden anschließen kann

10

und/oder

15

wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Anilin- oder Benzylaminrest im Molekül aufweist, eine Umsetzung dieser Aminogruppe mit verschiedenen Reagenzien wie Carbonsäuren, Carbonsäureanhydriden, Carbonsäurechloriden, Isocyanaten, Sulfonsäurechloriden oder Alkylhalogeniden zu den entsprechenden Derivaten anschließen kann

20

und/oder

25

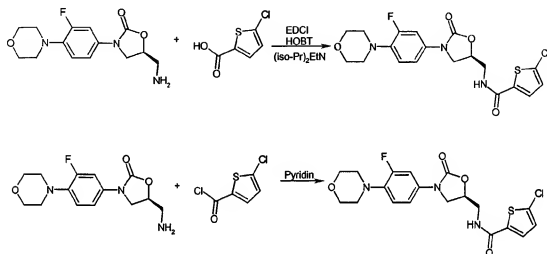
wobei sich sowohl für die Verfahrensalternative [A] als auch für die Verfahrensalternative [B] für den Fall, dass die auf diese Weise hergestellte Verbindung einen Phenylring im Molekül aufweist, eine Reaktion mit Chlorsulfonsäure und anschließende Umsetzung mit Aminen zu den entsprechenden Sulfonamiden anschließen kann.

30



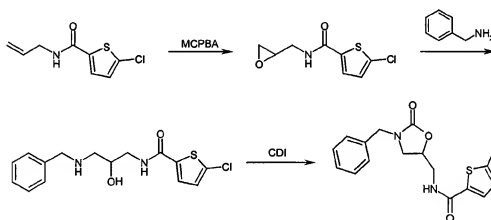
Die Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



5

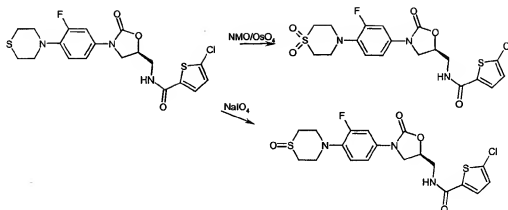
[B]



Der zuvor beschriebene, gegebenenfalls erfolgende Oxidationsschritt kann durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

10

- 27 -



Als Lösemittel für die zuvor beschriebenen Verfahren eignen sich hierbei organische  
 Lösemittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind. Hierzu gehören Halogen-  
 5 kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Di-  
 chlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen,  
 Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethy-  
 lenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol,  
 n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan  
 10 oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Pyridin, Hexa-  
 methylphosphorsäuretriamid oder Wasser.

Ebenso ist es möglich, Lösemittelgemische der zuvor genannten Lösemittel einzu-  
 15 setzen.

Als Aktivierungs- oder Kupplungsreagenzien für die zuvor beschriebenen Verfahren  
 eignen hierbei die hierfür üblicherweise verwendeten Reagenzien, beispielsweise *N*'-  
 (3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid  $\cdot$  HCl, *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid,  
 1-Hydroxy-1H-benzotriazol  $\cdot$  H<sub>2</sub>O und dergleichen.

Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu  
 gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhy-  
 20 droxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder

Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid oder Amine wie Triethylamin, Diisopropylethylamin, Diisopropylamin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder Pyridin.

5

Die Base kann hierbei in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

10

Die Reaktionen erfolgen im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zur Rückflusstemperatur, bevorzugt im Bereich von 0°C bis Rückflusstemperatur.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. im Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei

15

Normaldruck.

Als geeignete selektive Oxidationsmittel sowohl für die Herstellung der Epoxide als auch für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kommen beispielsweise *m*-Chlorperbenzoesäure (MCPBA), Natriummeta-

20

periodat, N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO), Monoperoxyphthalsäure oder Osmiumtetroxid in Betracht.

Hinsichtlich der Herstellung der Epoxide werden die hierfür üblichen Herstellungsbedingungen angewandt.

25

Hinsichtlich der näheren Verfahrensbedingungen für die gegebenenfalls durchgeführte Oxidation zum Sulfon, Sulfoxid oder N-Oxid kann verwiesen werden auf die folgende Literatur: M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 1996, 39, 680 sowie WO-A-97/10223.

30

Des weiteren wird auf die im experimentellen Teil aufgeführten Beispiele 14 bis 16 verwiesen.

Die gegebenenfalls durchgeführte Amidinierung erfolgt unter üblichen Bedingungen.

- 5 Für weitere Einzelheiten kann auf die Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 verwiesen werden.

- 10 Die Verbindungen der Formeln (II), (III), (IV) und (VI) sind dem Fachmann an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar. Für Oxazolidinone, insbesondere die benötigten 5-(Aminomethyl)-2-oxooxazolidine, vgl. WO-A-98/01446; WO-A-93/23384; WO-A-97/03072; J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. **1998**, *41*, 3727; S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, *39*, 673; W. A. Gregory et al., J. Med. Chem. **1989**, *32*, 1673.

- 15 Eine bevorzugte Verbindung A) der Formel (I) für den Einsatz in Kombinationen ist 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid, die Verbindung aus Beispiel 44.

- 20 Die erfindungsgemäßen Kombinationen sind insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen Thrombosen und Embolien bei koronaren Herzerkrankungen, cerebrovaskulären Durchblutungsstörungen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen geeignet. Die Kombinationen von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern, Antikoagulantien und/oder Fibrinolytika sind darüber hinaus insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung  
25 venöser Thrombosen und Lungenembolien geeignet.

Die einzelnen Kombinationswirkstoffe sind literaturbekannt und größtenteils kommerziell erhältlich. Sie können gegebenenfalls, ebenso wie Oxazolidinone der Formel (I), in subtherapeutisch wirksamen Dosen eingesetzt werden.

- Zur Prophylaxe und/oder Behandlung arterieller Gefäßerkrankungen ist eine Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) mit Lipidsenkern, insbesondere mit HMG-CoA-(3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A)-Reduktase-Inhibitoren wie beispielsweise Cerivastatin (Rivastatin, Baycol; US 5,177,080), Lovastatin (Mevacor; US 4,231,938), Simvastatin (Zocor; US 4,444,784), Pravastatin (Pravachol; US 4,346,227), Fluvastatin (Lescol; US 5,354,772), Atorvastatin (Lipitor; US 5,273,995), oder mit Koronartherapeutika/Vasodilatoren, insbesondere ACE-(Angiotensin-Converting-Enzyme)-Inhibitoren, wie beispielsweise Captopril, Lisinopril, Enalapril, Ramipril, Cilazapril, Benazepril, Fosinopril, Quinapril, Perindopril; AII-(Angiotensin II)-Rezeptor-Antagonisten wie beispielsweise Embusartan (US 5,863,930), Losartan, Valsartan, Irbesartan, Candesartan, Eprosartan, Temisartan;  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Carvedilol, Alprenolol, Bisoprolol, Acebutolol, Atenolol, Betaxolol, Carteolol, Metoprolol, Nadolol, Penbutolol, Pindolol, Propanolol, Timolol;  $\alpha$ -1-Adrenozeptor-Antagonisten wie beispielsweise Prazosin, Bunazosin, Doxazosin, Terazosin; Diuretika wie beispielsweise Hydrochlorothiazid, Furosemid, Bumetanid, Piretanid, Torasemid, Amilorid; Dihydralazin; Calciumkanalblockern wie beispielsweise Verapamil, Diltiazem oder Dihydropyridin-Derivaten wie beispielsweise Nifedipin (Adalat) oder Nitrendipin (Bayotensin); Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) bewirken wie beispielsweise Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase (WO 98/16223, WO 98/16507, WO 98/23619, WO 00/06567, WO 00/06568, WO 00/06569, WO 00/21954, WO 00/66582, WO 01/17998, WO 01/19776, WO 01/19355, WO 01/19780, WO 01/19778), geeignet.
- Das pharmakotherapeutische Ziel der Behandlung einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist die Beseitigung des Missverhältnisses zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf in den von der Ischämie betroffenen Myokardbezirken. Zur Behandlung bei einer bereits bestehenden koronaren Herzkrankheit ist daher insbesondere eine Kombinationstherapie eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Koronartherapeutika, insbesondere mit  $\beta$ -Adrenozeptor-Antagonisten; ACE-(Angiotensin-Converting Enzym)-Inhibitoren; A-II-(Angiotensin II)-Rezeptor-

Antagonisten; Nitropräparaten wie beispielsweise Isosorbid-5-mononitrat, Isosorbid-dinitrat, Glyceroltrinitrat; Substanzen, die eine Erhöhung von cyclischem Guanosin-monophosphat (cGMP) bewirken; Calciumkanalblockern geeignet. Die Mehrzahl dieser Verbindungen werden auch zur Therapie des Hochdrucks eingesetzt.

5

Um thrombotisch verschlossene Gefäße wieder zu öffnen, hat sich die thrombolytische Therapie mit Plasminogen-Aktivatoren (Thrombolytika/Fibrinolytika) wie beispielsweise Gewebsplasminogen-Aktivator (t-PA), Streptokinase, Reteplase oder Urokinase bewährt. Die alleinige Verabreichung von Plasminogen-Aktivatoren verhindert aber nicht ein weiteres Wachstum des Thrombus. Hohe Dosen von Plasminogen-Aktivatoren können zudem ein erhöhtes Blutungsrisiko bedeuten. Die kombinierte Gabe von einem Thrombolytikum mit einem Oxazolidinon der Formel (I) zur Öffnung von thrombotisch verschlossenen Gefäßen bei koronarer Herz-erkrankung, transienten ischämischen Attacken, Hirnschlag, peripheren arteriellen Verschlusskrankungen und Lungenembolien verhindert ein weiteres Wachstum des Thrombus durch die Hemmung der Thrombinbildung und vermindert somit das Risiko eines erneuten Verschlusses. Darüber hinaus kann bei einer Kombinationstherapie mit einem Thrombolytikum und einem Oxazolidinon der Formel (I) die therapeutisch erforderliche Dosis des Thrombolytikums herabgesetzt werden, was zu einer Verringerung der Blutungskomplikationen führt und damit einen erheblichen Vorteil gegenüber der Monotherapie darstellt.

Oxazolidinone der Formel (I) können auch in Kombination mit anderen anti-koagulatorisch wirksamen Substanzen (Antikoagulantien) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Die Kombinationstherapie von Oxazolidinonen der Formel (I) insbesondere mit Heparin (UFH), niedermolekularen Heparinen (NMH) wie beispielsweise Tinzaparin, Certoparin, Parnaparin, Nadroparin, Ardeparin, Enoxaparin, Reviparin, Dalteparin oder direkten Thrombin-Inhibitoren wie beispielsweise Hirudin führt zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung.

30

- Oxazolidinone der Formel (I) können darüber hinaus auch in Kombination mit plättchenaggregationshemmenden Substanzen (Plättchenaggregationshemmer, Thrombozytenaggregationshemmer) zur Prophylaxe und/oder Behandlung von arteriellen, intrakardialen und venösen thromboembolischen Erkrankungen gegeben werden. Bei einer Endothelläsion kommt es zur Wandhaftung und Aktivierung von Blutplättchen und zur gleichzeitigen Stimulierung der Blutgerinnung. Dies führt zur Entstehung von plättchen- und fibrinhaltigen Thromben wobei die Plättchen zur Stabilisierung des Fibringerüsts beitragen (J. Hirsh, E. W. Salzman, V. J. Marder, R. W. Colman, Overview of the Thrombotic Process and its Therapy, Seite 1151-1163 in Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice, Third Edition, edited by R. W. Colman, J. Hirsh, V. J. Marder, E. W. Salzman. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, 1994). Die gleichzeitige Hemmung der Blutgerinnung und der Plättchenaggregation führt daher zu einer verstärkten antithrombotischen Wirkung. Für die Kombinationstherapie geeignet sind insbesondere Kombinationen eines Oxazolidinons der Formel (I) mit Plättchenaggregationshemmern wie beispielsweise Aspirin, Ticlopidin (Ticlid), Clopidogrel (Plavix); Fibrinogen-Rezeptor-Antagonisten; (Glycoprotein-IIb/IIIa-Antagonisten) wie beispielsweise Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Lamifiban, Lefradafiban.
- Für die Applikation der erfindungsgemäßen Kombinationen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, lingual, sublingual, bukkal, rektal, topical oder parenteral (d.h. unter Umgehung des Intestinaltraktes, also intravenös, intraarteriell, intrakardial, intrakutan, subkutan, transdermal, intraperitoneal oder intramuskulär).
- Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Kombinationen enthalten oder die aus einer erfindungsgemäßen Kombination bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

- 5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Kombinationen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen kann in üblicher Weise nach bekannten Methoden erfolgen, z.B. durch Mischen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

10

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Kombinationen in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 100 mg/kg, insbesondere etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen.

15

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den zuvor genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht, von der Art des Applikationsweges, der Art und Schwere der Erkrankung, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, von der Art der Formulierung und von dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Es kann beispielsweise im Falle der Applikation größerer Mengen empfehlenswert sein, diese über den Tag zu verteilen, und zwar entweder in mehreren Einzelgaben oder als Dauerinfusion.

20

25

Weiterer Gegenstand der Erfindung sind daher die oben definierten Kombinationen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.

30



Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der oben definierten Kombinationen und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.

- 5      Weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung der oben definierten Kombinationen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung der oben beschriebenen Erkrankungen, vorzugsweise von thromboembolischen Erkrankungen, insbesondere von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer  
10    Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen Thrombosen.

- 15      Die Prozentangaben der nachfolgenden Beispiele beziehen sich jeweils auf das Gewicht; Teile sind Gewichtsteile.

## Beispiele

### **A Bewertung der physiologischen Wirksamkeit**

#### 5      1. Physiologische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel (I)

Die Verbindungen der Formel (I) wirken insbesondere als selektive Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa und hemmen nicht oder erst bei deutlich höheren Konzentrationen auch andere Serinproteasen wie Thrombin, Plasmin oder Trypsin.

10

Als „selektiv“ werden solche Inhibitoren des Blutgerinnungsfaktors Xa bezeichnet, bei denen die  $IC_{50}$ -Werte für die Faktor Xa-Inhibierung gegenüber den  $IC_{50}$ -Werten für die Inhibierung anderer Serinproteasen, insbesondere Thrombin, Plasmin und Trypsin, um das 100-fache, vorzugsweise um das 500-fache, insbesondere um das 1.000-fache, kleiner sind, wobei bezüglich der Testmethoden für die Selektivität Bezug genommen wird auf die im folgenden beschriebenen Testmethoden der Beispiele A-1) a.1) und a.2).

15

Die besonders vorteilhaften biologischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) können durch folgende Methoden festgestellt werden.

20

#### **a) Testbeschreibung (in vitro)**

##### **a.1) Messung der Faktor Xa-Hemmung**

25

Die enzymatische Aktivität von humanem Faktor Xa (FXa) wurde über die Umsetzung eines für den FXa-spezifischen chromogenen Substrats gemessen. Dabei spaltet der Faktor Xa aus dem chromogenen Substrat p-Nitroanilin ab. Die Bestimmungen wurden wie folgt in Mikrotiterplatten durchgeführt.

30

Die Prüfsubstanzen wurden in unterschiedlichen Konzentrationen in DMSO gelöst und für 10 Minuten mit humanem FXa (0,5 nmol/l gelöst in 50 mmol/l Tris-Puffer [C,C,C-Tris(hydroxymethyl)-aminomethan], 150 mmol/l NaCl, 0,1 % BSA (bovine serum albumine), pH = 8,3) bei 25°C inkubiert. Als Kontrolle dient reines DMSO. Anschließend wurde das chromogene Substrat (150 µmol/l Pefachrome® FXa von der Firma Pentapharm) hinzugefügt. Nach 20 Minuten Inkubationsdauer bei 25°C wurde die Extinktion bei 405 nm bestimmt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollansätzen ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

#### **a.2) Bestimmung der Selektivität**

Zum Nachweis der selektiven FXa-Inhibition wurden die Prüfsubstanzen auf ihre Hemmung anderer humaner Serinproteasen wie Thrombin, Trypsin, Plasmin hin untersucht. Zur Bestimmung der enzymatischen Aktivität von Thrombin (75 mU/ml), Trypsin (500 mU/ml) und Plasmin (3,2 nmol/l) wurden diese Enzyme in Tris-Puffer (100 mmol/l, 20 mmol/l CaCl<sub>2</sub>, pH = 8,0) gelöst und für 10 Minuten mit Prüfsubstanz oder Lösungsmittel inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe der entsprechenden spezifischen chromogenen Substrate (Chromozym Thrombin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Trypsin® von der Firma Boehringer Mannheim, Chromozym Plasmin® von der Firma Boehringer Mannheim) die enzymatische Reaktion gestartet und die Extinktion nach 20 Minuten bei 405 nm bestimmt. Alle Bestimmungen wurden bei 37°C durchgeführt. Die Extinktionen der Testansätze mit Prüfsubstanz wurden mit den Kontrollproben ohne Prüfsubstanz verglichen und daraus die IC<sub>50</sub>-Werte berechnet.

#### **a.3) Bestimmung der antikoagulatorischen Wirkung**

Die antikoagulatorische Wirkung der Prüfsubstanzen wurde in vitro in Humanplasma bestimmt. Dazu wurde Humanblut unter Verwendung einer 0,11 molaren Natriumcitrat-Lösung als Vorlage in einem Mischungsverhältnis Natriumcitrat/Blut 1/9

abgenommen. Das Blut wurde unmittelbar nach der Abnahme gut gemischt und 10 Minuten bei ca. 2000 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Die Prothrombinzeit (PT, Synonyme: Thromboplastinzeit, Quick-Test) wurde in Gegenwart variierender Konzentrationen an Prüfsubstanz oder dem entsprechenden Lösungsmittel mit einem handelsüblichen Testkit (Neoplastin® von der Firma Boehringer Mannheim) bestimmt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten bei 37°C mit dem Plasma inkubiert. Anschließend wurde durch Zugabe von Thromboplastin die Gerinnung ausgelöst und der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts bestimmt. Es wurde die Konzentration an Prüfsubstanz ermittelt, die eine Verdoppelung der Prothrombinzeit bewirkt.

#### **b) Bestimmung der antithrombotischen Wirkung (in vivo)**

##### **b.1) Arteriovenöses Shunt-Modell (Ratte)**

Nüchterne männliche Ratten (Stamm: HSD CPB:WU) mit einem Gewicht von 200-250 g wurden mit einer Rompun/Ketavet Lösung narkotisiert (12 mg/kg/50 mg/kg). Die Thrombusbildung wurde in einem arteriovenösen Shunt in Anlehnung an die von Christopher N. Berry et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1209-1214 beschriebene Methode ausgelöst. Dazu wurden die linke Vena jugularis und die rechte Arteria carotis freipräpariert. Ein extracorporaler Shunt wurde mittels eines 10 cm langen Polyethylenschlauchs (PE 60) zwischen den beiden Gefäßen gelegt. Dieser Polyethylenschlauch war in der Mitte in einen weiteren 3 cm langen Polyethylenschlauch (PE 160), der zur Erzeugung einer thrombogenen Oberfläche einen aufgerauhten und zu einer Schlinge gelegten Nylonfaden enthielt, eingebunden. Der extracorporale Kreislauf wurde 15 Minuten lang aufrechterhalten. Dann wurde der Shunt entfernt und der Nylonfaden mit dem Thrombus sofort gewogen. Das Leergewicht des Nylonfadens war vor Versuchsbeginn ermittelt worden. Die Prüfsubstanzen wurden vor Anlegung des extracorporalen Kreislaufs entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Antithrombotische Wirkung im arteriovenösem Shunt Modell (Ratte) nach oraler oder intravenöser Gabe

Beispiel	ED <sub>50</sub> [mg/kg] p.o.	ED <sub>50</sub> [mg/kg] i.v.
1		10
17		6
44	3	
95		3
114		3
115		3
123	3	
162		3

5

### **b.2) Arterielles Thrombose-Modell (Ratte)**

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Arteria carotis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines arteriellen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die freipräparierte Arteria carotis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf -12°C abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Anschließend wurde der Blutfluss durch einen um die Arteria carotis distal von dem verletzten Gefäßabschnitt gelegten Clip zusätzlich reduziert. Die proximale Klemme wurde entfernt, die Wunde verschlossen und nach 4 Stunden wieder geöffnet, um den verletzten Gefäßabschnitt zu entnehmen. Der Gefäßabschnitt wurde longitudinal geöffnet und der Thrombus von dem verletzten Gefäßabschnitt entfernt. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu

20

Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

### **b.3) Venöses Thrombose-Modell (Ratte)**

5

Männliche nüchterne Ratten (Stamm: HSD CPB: WU) wurden wie oben beschrieben narkotisiert. Die Ratten waren im Mittel etwa 200 g schwer. Die linke Vena jugularis wurde freipräpariert (ca. 2 cm). Die Bildung eines venösen Thrombus wurde durch eine mechanische Gefäßverletzung in Anlehnung an die von K. Meng et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (1977), 301, 115-119 beschriebene Methode induziert. Dazu wurde die Vena jugularis vom Blutfluss abgeklemmt, für 2 Minuten in einer Metallrinne auf  $-12^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und zur Standardisierung der Thrombengröße gleichzeitig mit einem Gewicht von 200 g komprimiert. Der Blutfluss wurde wieder eröffnet und die Wunde verschlossen. Nach 4 Stunden wurde die Wunde wieder geöffnet, um die Thromben von den verletzten Gefäßabschnitten zu entfernen. Das Feuchtgewicht der Thromben wurde sofort ermittelt. Die Prüfsubstanzen wurden zu Versuchsbeginn entweder intravenös über die Schwanzvene oder oral mittels Schlundsonde wachen Tieren verabreicht.

20

## **2. Physiologische Wirksamkeit der Kombinationen von Verbindungen der Formel (I)**

### **a) In vivo Untersuchungen in einem Ratten-Thrombosemodell**

25

Unter Narkose wurde bei Ratten (HSD CPB:WU, Harlan Winkelmann) die Arteria carotis freipräpariert. Ein mit einer wässrigen 10%igen  $\text{FeCl}_3$ -Lösung (gelöst in 1N wässrige Salzsäure) getränktes Stück Filterpapier wurde vorsichtig unter das freipräparierte Gefäß geschoben, entsprechend der von Kurz et al. (Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, Thrombosis Research 60, 269-280, 1990) beschriebenen Methode. Nach 3 Minuten wurde das Stück Filterpapier entfernt. Die Arteria carotis wurde nach 15 Minuten entnommen, der Thrombus

30

abgelöst und sofort gewogen. Die Tiere (10 Ratten pro Gruppe) waren mit 1 mg/kg jeweils der einzelnen Wirkstoffe (Oxazolidinon der Formel (I) bzw. Kombinationswirkstoff) oder mit der Kombination von 1 mg/kg Oxazolidinon der Formel (I) und 1 mg/kg Kombinationswirkstoff vorbehandelt worden. Die Tiere der Kontrollgruppe waren mit dem entsprechenden Lösungsmittel behandelt worden. Die statistische Signifikanz wurde mittels Student's t-Test berechnet. Als statistisch signifikante Wirkung werden Werte mit  $p < 0.05$  angesehen (Medical Statistics, MJ Campbell, D.Machin, Second Edition, John Wiley & Sons). Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Synergistische antithrombotische Wirkung der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) mit einem Plättchenaggregationshemmer

Verminderung des Thrombusgewichts nach oraler Behandlung mit		
Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg]	Clopidogrel [1mg/kg]	Kombination der Verbindung aus Beispiel 44 [1mg/kg] mit Clopidogrel [1mg/kg]
22 %	28 %	39 %
kein Effekt ( $p > 0.05$ )	kein Effekt ( $p > 0.05$ )	Wirkung ( $p < 0.05$ )

Wie in Tabelle 2 gezeigt, wird mit der Kombination eines Oxazolidinons der Formel (I) wie der Verbindung aus Beispiel 44 mit einem Plättchenaggregationshemmer wie Clopidogrel eine synergistische Wirkung erzielt, d.h. beide Komponenten verstärken sich gegenseitig in ihrer Wirkung. In der Einzeldosierung waren beide Verbindungen bei der untersuchten Dosis unwirksam. Die Kombination beider Verbindungen führte dagegen zu einer signifikanten Verminderung des Thrombusgewichts. Durch die Kombination von Oxazolidinonen der Formel (I) mit einer plättchenaggregationshemmenden Substanz kann daher die antithrombotische Therapie erheblich verbessert werden.

**B Herstellungbeispiele****Ausgangsverbindungen**

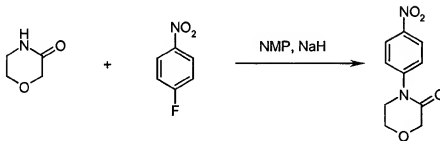
- 5 Die Darstellung von 3-Morpholinon wird in US 5 349 045 beschrieben.

Die Darstellung von N-(2,3-Epoxypropyl)phthalimid wird in J.-W. Chern et al. Tetrahedron Lett. **1998**,39,8483 beschrieben.

- 10 Die substituierten Aniline können erhalten werden, indem man z.B. 4-Fluornitrobenzol, 2,4-Difluornitrobenzol oder 4-Chlornitrobenzol mit den entsprechenden Aminen oder Amiden in Gegenwart einer Base umsetzt. Dies kann auch unter Verwendung von Pd-Katalysatoren wie  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DPPF}/\text{NaOt-Bu}$  (Tetrahedron Lett. **1999**,40,2035) oder Kupfer (Renger, Synthesis **1985**,856; Aebischer et al., Heterocycles **1998**,48,2225) geschehen. Genauso können Halogenaromaten ohne Nitrogruppe zunächst in die entsprechenden Amide umgewandelt werden, um sie anschließend in 4-Stellung zu nitrieren (US3279880).
- 15

**I. 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol**

20



- In 2 l N-Methylpyrrolidon (NMP) werden 2 mol (202 g) Morpholin-3-on (E. Pfeil, U. Harder, Angew. Chem. 79, 1967, 188) gelöst. Über einen Zeitraum von 2 h erfolgt nun portionsweise die Zugabe von 88 g (2,2 mol) Natriumhydrid (60% in Paraffin). Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung werden unter Kühlung bei Raumtem-
- 25



peratur 282 g (2 mol) 4-Fluornitrobenzol innerhalb von 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht nachgerührt. Im Anschluss werden bei 12 mbar und 76°C 1,7 l des Flüssigkeitsvolumens abdestilliert, der Rückstand auf 2 l Wasser gegossen und dieses Gemisch zweimal mit je 1 l Ethylacetat extrahiert. Nach dem Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum abdestilliert. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (1:1) und nachfolgende Kristallisation aus Ethylacetat. Das Produkt fällt mit 78 g als farbloser bis bräunlicher Feststoff in 17,6 % d. Th. an.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,86 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,08 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,49 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 7,61 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH), 8,28 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,95 Hz, CHCH)

MS (r.l.%) = 222 (74, M<sup>+</sup>), 193 (100), 164 (28), 150 (21), 136 (61), 117 (22), 106 (24), 90 (37), 76 (38), 63 (32), 50 (25)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)nitrobenzol

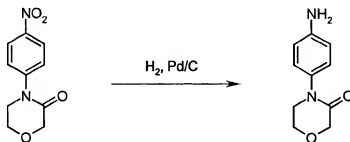
4-(N-Piperidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)nitrobenzol

4-(N-Pyrrolidonyl)nitrobenzol

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)nitrobenzol

## II. 4-(4-Morpholin-3-onyl)anilin



In einem Autoklaven werden 63 g (0,275 mol) 4-(4-Morpholin-3-onyl)nitrobenzol in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,1 g Pd/C (5 %ig) versetzt und 8 h bei 70°C und einem Wasserstoffdruck von 50 bar hydriert. Nach Filtration des Katalysators wird das Lösemittel im Vakuum abdestilliert und das Produkt durch Kristallisation aus Ethylacetat gereinigt. Das Produkt fällt mit 20 g als farbloser bis bläulicher Feststoff in 37,6 % d. Th. an.

Die Reinigung kann auch durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erfolgen.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,67 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3,99 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4,27 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>CO), 6,68 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,71 Hz, CHCH), 7,03 (d, 2 H, <sup>3</sup>J=8,71 Hz, CHCH)

MS (r.l.% ) = 192 (100, M<sup>+</sup>), 163 (48), 133 (26), 119 (76), 106 (49), 92 (38), 67 (27), 65 (45), 52 (22), 28 (22)

Analog wurden folgende Verbindungen synthetisiert:

3-Fluor-4-(4-morpholin-3-onyl)anilin

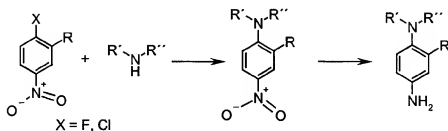
4-(N-Piperidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-piperidonyl)anilin

4-(N-Pyrrolidonyl)anilin

3-Fluor-4-(N-pyrrolidonyl)anilin

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen und 1-Chlor-4-nitrobenzolen mit primären oder sekundären Aminen und anschließender Reduktion**



Äquimolare Mengen des Fluornitrobenzols bzw. Chlornitrobenzols und des Amins werden in Dimethylsulfoxid oder Acetonitril gelöst (0.1 M bis 1 M Lösung) und über Nacht bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit  
5 Ether verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingengt. Fällt im Reaktionsgemisch ein Niederschlag an, so wird dieser abfiltriert und mit Ether oder Acetonitril gewaschen. Ist auch in der Mutterlauge Produkt zu finden, wird diese wie beschrieben mit Ether und Wasser aufgearbeitet. Die Rohprodukte können durch Chromatographie an Kieselgel  
10 (Dichlormethan/Cyclohexan- und Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Methanol, Ethanol oder Ethanol/Dichlormethan-Gemischen gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium  
15 auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit  
25 Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

30 Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

**III-1. Tert-butyl-1-(4-aminophenyl)-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 304 (M+H+MeCN, 100), 263 (M+H, 20);

HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min.

5      **III-2. 1-(4-Aminophenyl)-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

10      **III-3. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.57 min.

15      **III-4. 1-(4-Aminophenyl)-4-piperidinon**

MS (ESI): m/z (%) = 191 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.64 min.

20      **III-5. 1-(4-Aminophenyl)-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 206 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.72 min.

25      **III-6. [1-(4-Aminophenyl)-3-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.60 min.

25      **III-7. [1-(4-Aminophenyl)-2-piperidinyl]methanol**

MS (ESI): m/z (%) = 207 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.59 min.

30      **III-8. Ethyl-1-(4-aminophenyl)-2-piperidincarboxylat**

MS (ESI): m/z (%) = 249 (M+H, 35), 175 (100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**III-9. 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinylmethanol**

MS (ESI): m/z (%) = 193 (M+H, 45);

HPLC (Methode 4): rt = 0.79 min.

5

**III-10. 4-(2-Methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenylamin**

ausgehend von 2-Methylhexahydro-2H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol (Ziegler, Carl B., et al.; J. Heterocycl. Chem.; 25; 2; 1988; 719-723)

MS (ESI): m/z (%) = 220 (M+H, 50), 171 (100);

10 HPLC (Methode 4): rt = 0.54 min.

**III-11. 4-(1-Pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 231 (M+H, 100);

HPLC (Methode 7): rt = 3.40 min.

15

**III-12. 3-Chloro-4-(1-pyrrolidinyl)anilin**

MS (ESI): m/z (%) = 197 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.78 min.

20

**III-13. 5-Amino-2-(4-morpholinyl)benzamid**

MS (ESI): m/z (%) = 222 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**III-14. 3-Methoxy-4-(4-morpholinyl)anilin**

25 MS (ESI): m/z (%) = 209 (M+H, 100);

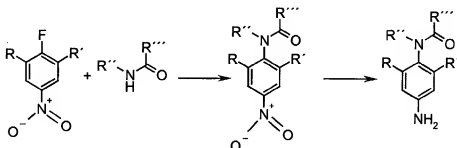
HPLC (Methode 4): rt = 0.67 min.

**III-15. 1-[5-Amino-2-(4-morpholinyl)phenyl]ethanon**

MS (ESI): m/z (%) = 221 (M+H, 100);

30 HPLC (Methode 4): rt = 0.77 min.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von 4-substituierten Anilinen durch Umsetzung von 1-Fluor-4-nitrobenzolen mit Amiden und anschließender Reduktion**



5

Das Amid wird in DMF gelöst und mit 1.5 Äquivalenten Kalium-tert.-butylat versetzt. Das Gemisch wird 1h bei RT gerührt, dann werden 1.2 Äquivalente des 1-Fluor-4-nitrobenzols portionsweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei RT gerührt, mit Ether oder Essigester verdünnt und mit ges. wässr. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) gereinigt werden.

Zur anschließenden Reduktion wird die Nitroverbindung in Ethanol gelöst (0.01 M bis 0.5 M Lösung), mit Palladium auf Kohle (10%) versetzt und über Nacht unter Wasserstoff Normaldruck gerührt. Dann wird filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Alternativ kann als Reduktionsmittel auch Eisenpulver verwendet werden. Dazu wird die Nitroverbindung in Essigsäure gelöst (0.1 M bis 0.5 M Lösung) und bei 90°C werden sechs Äquivalente Eisenpulver und Wasser (0.3- bis 0.5-faches Volumen der Essigsäure) portionsweise innerhalb von 10-15 min hinzugegeben. Nach weiteren 30 min bei 90°C wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester und 2N Natronlauge extraktiv aufgearbeitet. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Das Rohprodukt kann

durch Chromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethanol-Gemische) oder präparative reversed-phase HPLC (Acetonitril/Wasser-Gemische) gereinigt werden.

Auf analoge Weise wurden folgende Ausgangsverbindungen hergestellt:

5

**IV-1. 1-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyrrolidinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 245 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.98 min

10

**IV-2. 4-[4-Amino-2-(trifluoromethyl)phenyl]-3-morpholinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 261 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.54 min.

**IV-3. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-3-morpholinon**

15

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 227 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.96 min.

**IV-4. 4-(4-Amino-2-methylphenyl)-3-morpholinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 207 (M+H, 100);

20

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.71 min.

**IV-5. 5-Amino-2-(3-oxo-4-morpholinyl)benzonitril**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 218 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 1.85 min.

25

**IV-6. 1-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-pyrrolidinon**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 211 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-7. 4-(4-Amino-2,6-dimethylphenyl)-3-morpholinon**

ausgehend von 2-Fluoro-1,3-dimethyl-5-nitrobenzol (Bartoli et al., J. Org. Chem. 1975, 40, 872):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 221 (M+H, 100);

5 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.77 min.

**IV-8. 4-(2,4-Diaminophenyl)-3-morpholinon**

ausgehend von 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzol:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 208 (M+H, 100);

10 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 0.60 min.

**IV-9. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-2-methyl-3-morpholinon**

ausgehend von 2-Methyl-3-morpholinon (Pfeil, E.; Harder, U.; Angew. Chem. 1967, 79, 188):

15 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.27 min.

**IV-10. 4-(4-Amino-2-chlorophenyl)-6-methyl-3-morpholinon**

ausgehend von 6-Methyl-3-morpholinon (EP 350 002):

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 241 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.



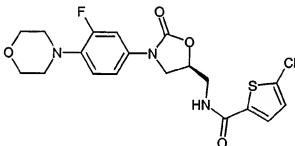
**Synthesebeispiele**

Die folgenden Beispiele 1 bis 13, 17 bis 19 und 36 bis 57 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [A].

5

**Beispiel 1**

**Herstellung von 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**



10

(5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe S. J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673) (0.45 g, 1.52 mmol), 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.25 g, 1.52 mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol Hydrat (HOBt) (0.3 g, 1.3 Äquivalente) werden in 9.9 ml DMF gelöst. Man gibt 0.31 g (1.98 mmol, 1.3 Äquivalente) N'-(3-Dimethylaminopropyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.39 g (0.53 ml, 3.05 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 2 g Kieselgel hinzu und dampft den Ansatz im Vakuum bis zur Trockene ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0.412 g (61.5 % d. Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt (Smp.) von 197°C.

20

$R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.29 (Edukt = 0.0);

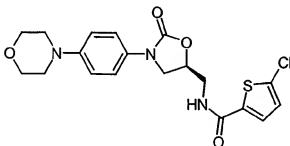
MS (DCI) 440.2 (M+H), Cl-Muster;

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO, 300 MHz) 2.95 (m, 4H), 3.6 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.8 (dd, 1H), 4.12 (t, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.15-7.2 (m, 3H), 7.45 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.95 (t, 1H).

5

**Beispiel 2**

**5-Chloro-N-([(5S)-3-(4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



10

wird analog aus Benzyl-4-morpholinophenylcarbammat über die Stufe des (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-ons (siehe Beispiel 1) erhalten.

Smp.: 198°C;

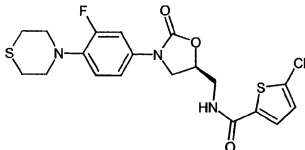
IC<sub>50</sub>-Wert = 43 nM;

15

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.24.

**Beispiel 3**

**5-Chloro-N-([(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



20

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 680) erhalten.

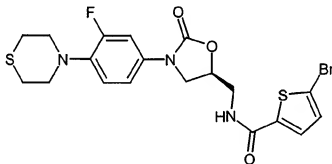
Smp.: 193°C;

5 Ausbeute: 82 %;

R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.47 (Edukt = 0.0).

#### **Beispiel 4**

5-Brom-N-(((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid



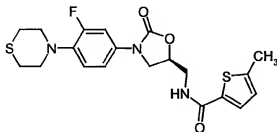
wird analog aus 5-Bromthiophen-2-carbonsäure erhalten.

15 Smp.: 200°C.

#### **Beispiel 5**

N-(((5S)-3-[3-Fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-methyl-2-thiophencarboxamid

20

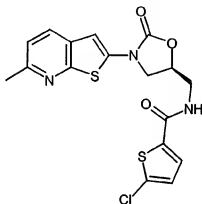


wird analog aus 5-Methylthiophen-2-carbonsäure erhalten.

Smp.: 167°C.

### Beispiel 6

- 5 **5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

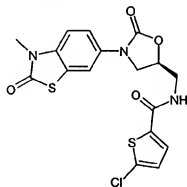


- 10 wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-(6-methylthieno[2,3-b]pyridin-2-yl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-785 200) erhalten.

Smp.: 247°C.

### Beispiel 7

- 15 **5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzothiazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**



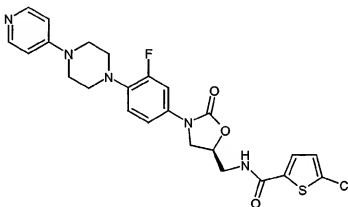
wird analog aus 6-[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-methyl-1,3-benzothiazol-2(3H)-on (Herstellung siehe EP-A-738 726) erhalten.

Smp.: 217°C.

5

### **Beispiel 8**

**5-Chloro-N-[(5S)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**



10

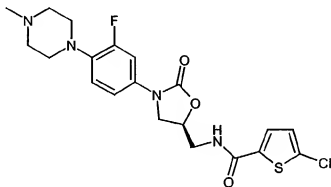
wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-{3-fluoro-4-[4-(4-pyridinyl)piperazino]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung analog J. A. Tucker et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 3727) erhalten.

MS (ESI) 516 (M+H), Cl-Muster.

15

**Beispiel 9**

**5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**



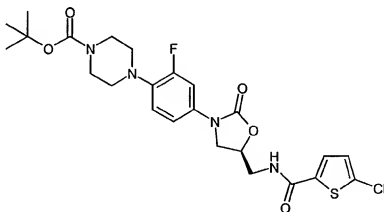
5

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-methylpiperazino)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on erhalten.

10

**Beispiel 10**

**5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**



15

wird analog aus (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[3-fluoro-4-(4-tert-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe bereits zitierte WO-A-93/23384) erhalten.

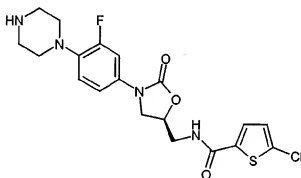
Smp.: 184°C;

5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.42.

### **Beispiel 11**

**5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(piperazin-1-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

10



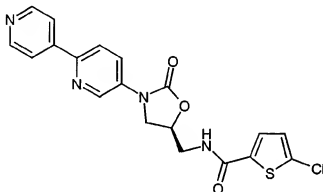
wird durch Umsetzung von Beispiel 12 mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid erhalten.

15  $IC_{50}$ -Wert = 140 nM;

<sup>1</sup>H-NMR [d<sub>6</sub>-DMSO]: 3.01-3.25 (m, 8H), 3.5-3.65 (m, 2H), 3.7-3.9 (m, 1H), 4.05-4.2 (m, 1H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.05-7.25 (m, 3H), 7.5 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 8.4 (broad s, 1H), 9.0 (t, 1H).

**Beispiel 12**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



5

wird analog aus (5S)-5-Aminomethyl-3-(2,4'-bipyridinyl-5-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe EP-A-789 026) erhalten.

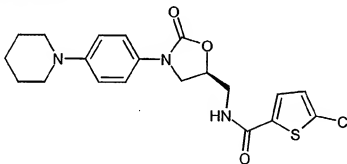
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Ethanol 1:2) = 0.6;

MS (ESI) 515 (M+H), Cl-Muster.

10

**Beispiel 13**

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



15

wird aus 5-(Hydroxymethyl)-3-(4-piperidinophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on (Herstellung siehe DE 2708236) nach Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure erhalten.

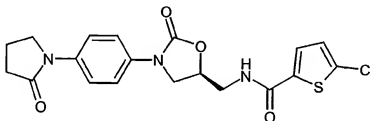
R<sub>f</sub> (SiO<sub>2</sub>, Essigester/Toluol 1:1) = 0.31;

Smp. 205°C.



**Beispiel 17****5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

5



Aus 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on (Herstellung siehe Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 209) erhält man in Analogie zu dem bekannten Syntheschema (siehe S.J. Brickner et al., J. Med. Chem. **1996**, 39, 673) nach Umsetzung mit Benzyloxycarbonylchlorid, anschließender Reaktion mit *R*-Glycidylbutyrat, Mesylierung, Umsetzung mit Phthalimidkalium, Hydrazinolyse in Methanol und Reaktion mit 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure schließlich das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid. Das auf diese Weise erhaltene 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid weist einen Wert  $IC_{50} = 4$  nM auf (Testmethode für den  $IC_{50}$ -Wert gemäß zuvor beschriebenem Beispiel A-1. a.1) „Messung der Faktor Xa-Hemmung“).

Smp.: 229°C;

$R_f$ -Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.05 (Edukt. = 0.0);

MS (ESI): 442.0 (21%, M+Na, Cl-Muster), 420.0 (72%, M+H, Cl-Muster), 302.3 (12%), 215(52%), 145 (100%);

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 MHz): 2.05 (m,2H), 2.45 (m,2H), 3.6 (t,2H), 3.77-3.85 (m,3H), 4.15(t,1H), 4.75-4.85 (m,1H), 7.2 (d,1H), 7.5 (d,2H), 7.65 (d,2H), 7.69 (d,1H), 8.96 (t,1H).

25

Die einzelnen Stufen der zuvor beschriebenen Synthese von Beispiel 17 mit den jeweiligen Vorstufen sind wie folgt:

5 4 g (22.7 mmol) 1-(4-Aminophenyl)pyrrolidin-2-on und 3.6 ml (28.4 mmol) N,N-Dimethylanilin werden in 107 ml Tetrahydrofuran bei -20°C langsam mit 4.27 g (25.03 mmol) Chlorameisensäurebenzylester versetzt. Man rührt 30 Minuten bei -20°C und lässt das Ganze anschließend auf Raumtemperatur kommen. Man gibt 0.5 l Essigester hinzu und wäscht die organische Phase mit 0.5 l gesättigter NaCl-Lösung. Man trocknet die abgetrennte organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> und verdampft  
10 das Lösungsmittel im Vakuum. Der Rückstand wird mit Diethylether verrieben und abgesaugt. Man erhält 5.2 g (73.8 % d.Th.) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbamat als helle beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174°C.

Man versetzt 1.47 g (16.66 mmol) Isoamylalkohol in 200 ml Tetrahydrofuran unter  
15 Argon bei -10°C tropfenweise mit 7.27 ml einer 2.5 M Lösung von n-Butyllithium (BuLi) in Hexan, wobei weitere 8 ml der BuLi-Lösung bis zum Umschlag des hinzugesetzten Indikators N-Benzylidenbenzylamin notwendig waren. Man rührt 10 Minuten bei -10°C, kühlt auf -78°C ab und gibt langsam eine Lösung von 4.7 g (15.14 mmol) Benzyl-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenylcarbamat hinzu. Anschließend  
20 gibt man nochmals bis zum Farbumschlag des Indikators nach rosa 4 ml n-BuLi-Lösung hinzu. Man rührt 10 Minuten bei -78°C und gibt 2.62 g (18.17 mmol) R-Glycidylbutyrat hinzu und rührt 30 Minuten bei -78°C nach.

Man lässt das Ganze über Nacht auf Raumtemperatur kommen, gibt zu dem Ansatz  
25 200 ml Wasser und verdampft den THF-Anteil im Vakuum. Der wässrige Rückstand wird mit Essigester extrahiert, die organische Phase mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man verreibt den Rückstand mit 500 ml Diethylether und saugt die ausgefallenen Kristalle im Vakuum ab.

Man erhält 3.76 g (90 % d.Th.) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit einem Schmelzpunkt von 148°C und einem  $R_f$ -Wert ( $\text{SiO}_2$ , Toluol/Essigester 1:1) = 0.04 (Edukt = 0.3).

5      3.6 g (13.03 mmol) (5R)-5-(Hydroxymethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und 2.9 g (28.67 mmol) Triethylamin werden in 160 ml Dichlormethan bei 0°C unter Rühren vorgelegt. Man gibt 1.79 g (15.64 mmol) Methansulfonsäurechlorid unter Rühren hinzu und rührt 1.5 Stunden bei 0°C sowie 3 h bei Raumtemperatur.

10

Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase nochmals mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Anschließend wird der Rückstand (1.67 g) in 70 ml Acetonitril gelöst, mit 2.62 g (14.16 mmol) Phthalimidkalium versetzt und in  
15      einem geschlossenen Gefäß in einem Mikrowellenofen 45 Minuten lang bei 180°C gerührt.

Der Ansatz wird von unlöslichem Rückstand abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft, der Rückstand (1.9 g) in Methanol gelöst und mit 0.47 g (9.37 mmol)  
20      Hydrazinhydrat versetzt. Man kocht 2 Stunden, kühlt ab, versetzt mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und extrahiert sechsmal mit insgesamt 2 l Methylenchlorid. Die vereinigten organischen Extrakte des rohen (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on werden mit  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft.

25

Die Endstufe, das 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid, wird hergestellt, indem 0.32 g (1.16 mmol) des oben dargestellten (5S)-5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-ons, 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (0.19 g; 1.16  
30      mmol) und 1-Hydroxy-1H-benzotriazol-Hydrat (HOBt) (0.23 g, 1.51 mmol) in 7.6 ml DMF gelöst werden. Man gibt 0.29 g (1.51 mmol) N'-(3-Dimethylamino-

propyl)-N-ethylcarbodiimid (EDCI) hinzu und tropft bei Raumtemperatur 0.3 g (0.4 ml; 2.32 mmol, 2 Äquivalente) Diisopropylethylamin (DIEA) hinzu. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur.

- 5 Man dampft den Ansatz im Vakuum zur Trockene ein, löst den Rückstand in 3 ml DMSO und chromatographiert auf einer RP-MPLC mit Acetonitril/Wasser/0.5 % TFA-Gradienten. Aus den passenden Fraktionen dampft man den Acetonitrilanteil ab und saugt die ausgefallene Verbindung ab. Man erhält 0.19 g (39 % d. Th.) der Zielverbindung.

10

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### Beispiel 18

- 15 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog zu Beispiel 17 erhält man aus 4-Pyrrolidin-1-yl-anilin (Reppe et al., Justus Liebigs Ann. Chem.; 596; 1955; 151) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

20

IC<sub>50</sub>=40 nM;

Smp.: 216°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.31 [Edukt: = 0.0].

#### Beispiel 19

- 25 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

Analog erhält man aus N,N-Diethylphenyl-1,4-diamin (US-A-2 811 555; 1955) die Verbindung 5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(diethylamino)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid.

30

IC<sub>50</sub>=270 nM;

Smp.: 181°C;

R<sub>f</sub>-Wert (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester 1:1) = 0.25 [Edukt: = 0.0].

5     **Beispiel 36**

**5-Chloro-N-({[(5S)-3-[2-methyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 2-Methyl-4-(4-morpholinyl)anilin (J.E.LuValle *et al. J.Am.Chem.Soc.*  
10     **1948, 70, 2223**):

MS (ESI): m/z (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.77 (98).

IC<sub>50</sub>: 1.26 µM

15     **Beispiel 37**

**5-Chloro-N-({[(5S)-3-(3-chloro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 3-Chloro-4-(4-morpholinyl)anilin (H.R.Snyder *et al. J.Pharm.Sci.*  
20     **1977, 66, 1204**):

MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl<sub>2</sub>-Muster;

HPLC (Methode 2): rt (%) = 4.31 (100).

IC<sub>50</sub>: 33 nM

**Beispiel 38**

**5-Chloro-*N*-[({(5*S*)-3-[4-(4-morpholinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 ausgehend von 4-(4-Morpholinylsulfonyl)anilin (Adams *et al. J.Am.Chem.Soc.* **1939**, 61, 2342):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 486 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.07 (100).

IC<sub>50</sub>: 2  $\mu$ M

10

**Beispiel 39**

**5-Chloro-*N*-[({(5*S*)-3-[4-(1-azetidinylsulfonyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 15 ausgehend von 4-(1-Azetidinylsulfonyl)anilin:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 473 ( $[M+NH_4]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.10 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.84  $\mu$ M

20

**Beispiel 40**

**5-Chloro-*N*-[({(5*S*)-3-[4-[(dimethylamino)sulfonyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- ausgehend von 4-Amino-*N,N*-dimethylbenzolsulfonamid (I.K.Khanna *et al. J.Med.Chem.* **1997**, 40, 1619):

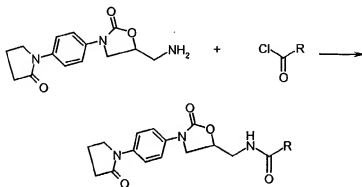
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.22 (100).

IC<sub>50</sub>: 90 nM

25

**Allgemeine Methode zur Acylierung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on mit Carbonsäurechloriden.**



5

Zu dem entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) wird unter Argon bei Raumtemperatur eine ca. 0.1 molare Lösung von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) und absolutem Pyridin (ca. 6 eq) in absolutem Dichlormethan getropft. Die Mischung wird ca. 4 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor ca. 5.5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, nach Verdünnen mit Dichlormethan/DMF (3:1) filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/DMF gewaschen) und das Filtrat eingengt. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15

Auf analoge Weise wurde hergestellt:

**Beispiel 41**

***N*-(2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophen-carboxamid**

20

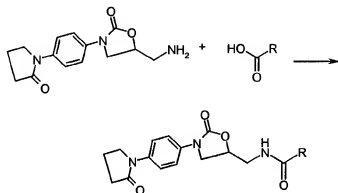
LC-MS (Methode 6):  $m/z$  (%) = 386 (M+H, 100);

LC-MS:  $rt$  (%) = 3.04 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

25

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Acylderivaten ausgehend von 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on und Carbonsäuren**



5

Zu 2.9 eq. harzgebundenem Carbodiimid (PS-Carbodiimid, Argonaut Technologies) werden entsprechende Carbonsäure (ca. 2 eq) und eine Mischung aus absolutem Dichlormethan/DMF (ca. 9:1) gegeben. Nach ca. 15 min leichtem Schütteln bei Raumtemperatur wird 5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on (aus Beispiel 45) (1.0 eq.) hinzugesetzt und die Mischung über Nacht geschüttelt, bevor vom Harz abfiltriert (nachgewaschen mit Dichlormethan) und das Filtrat eingeeengt wird. Das erhaltene Produkt wird gegebenenfalls durch präparative RP-HPLC gereinigt.

15 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 42**

**5-Methyl-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

20

LC-MS: m/z (%) = 400 (M+H, 100);

LC-MS (Methode 6): rt (%) = 3.23 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.16 µM



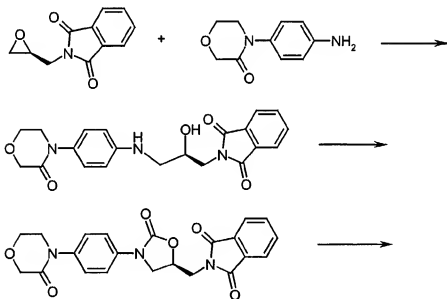
**Beispiel 43**

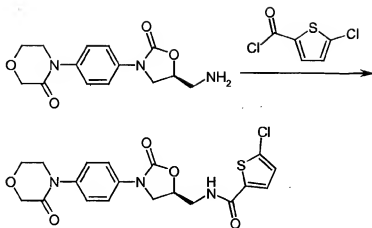
**5-Bromo-N-((2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 LC-MS : m/z (%) = 466 (M+H, 100);  
 LC-MS (Methode 5): rt (%) = 3.48 (78).  
 IC<sub>50</sub>: 0.014  $\mu$ M

**Beispiel 44**

- 10 **5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**





**a) 2-((2R)-2-Hydroxy-3-([4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)propyl)-1H-indol-1,3(2H)-dion:**

Eine Suspension von 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (A. Gutcait *et al. Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 1641) (5.68 g, 27.9 mmol) und 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon (5.37 g, 27.9 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 140 ml) wird für 14 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Die vereinigten Mutterlaugen werden im Vakuum eingengt und nach Zugabe einer zweiten Portion 2-[(2S)-2-Oxiranylmethyl]-1H-indol-1,3(2H)-dion (2.84 g, 14.0 mmol) in Ethanol-Wasser (9:1, 70 ml) suspendiert und für 13 h refluxiert (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages). Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, dreimal mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Gesamtausbeute : 10.14 g, 92 % der Theorie.

MS (ESI): m/z (%) = 418 ([M+Na]<sup>+</sup>, 84), 396 ([M+H]<sup>+</sup>, 93);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.34 (100).

**b) 2-((5S)-2-Oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-1H-isindol-1,3(2H)-dion:**

5 Zu einer Suspension des Aminoalkohols (3.58 g, 9.05 mmol) in Tetrahydrofuran (90 ml) wird unter Argon bei Raumtemperatur *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) und Dimethylaminopyridin (katalytische Menge) gegeben. Die Reaktionssuspension wird bei 60°C für 12 h gerührt (der Niederschlag geht in Lösung, nach einiger Zeit erneute Bildung eines Niederschlages), mit einer zweiten Portion *N,N'*-Carbonyldiimidazol (2.94 g, 18.1 mmol) versetzt und weitere 12 h bei 60°C  
10 gerührt. Der Niederschlag (gewünschtes Produkt) wird abfiltriert, mit Tetrahydrofuran gewaschen und getrocknet. Das Filtrat wird im Vakuum eingengt und weiteres Produkt mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.32 g, 87 % der Theorie.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 422 ( $[M+H]^+$ , 100);

15 HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.37 (100).

**c) 5-Chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid:**

20 Zu einer Suspension des Oxazolidinons (4.45 g, 10.6 mmol) in Ethanol (102 ml) wird bei Raumtemperatur tropfenweise Methylamin (40%ig in Wasser, 10.2 ml, 0.142 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 1 h refluxiert und im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Reaktion eingesetzt.

25

Zu einer Lösung des Amins in Pyridin (90 ml) wird unter Argon bei 0°C 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid (2.29 g, 12.7 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und das Reaktionsgemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt und mit Wasser versetzt. Nach Zugabe von Dichlormethan und Phasentrennung wird die wässrige  
30 Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Natriumsulfat), filtriert und im Vakuum eingengt. Das gewünschte

Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt. Gesamtausbeute: 3.92 g, 86 % der Theorie.

Smp: 232-233°C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sup>6</sup>, 200 MHz): 9.05-8.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 4.27-4.12 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.91-3.79 (dd, *J* = 6.1 Hz, 9.2 Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 2H);

MS (ESI): *m/z* (%) = 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, CI-Muster);

HPLC (Methode 2): rt (%) = 3.60 (100);

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -38° (c 0.2985, DMSO); ee: 99 %.

IC<sub>50</sub>: 0.7 nM

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

#### 15 **Beispiel 45**

**5-Methyl-N-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): *m/z* (%) = 831 ([2M+H]<sup>+</sup>, 100), 416 ([M+H]<sup>+</sup>, 66);

20 HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.65 (100).

IC<sub>50</sub>: 4.2 nM

#### **Beispiel 46**

25 **5-Bromo-N-(((5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

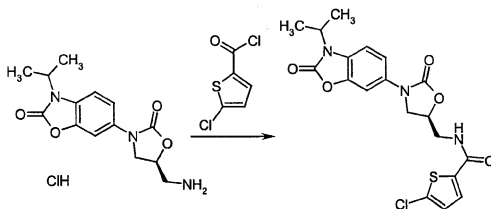
MS (ESI): *m/z* (%) = 480 ([M+H]<sup>+</sup>, 100, Br-Muster);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.87 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.3 nM

**Beispiel 47**

**5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-isopropyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid**

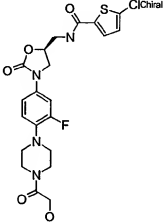
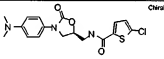
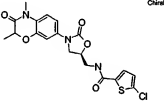
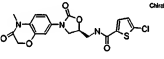
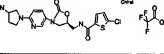
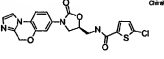


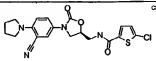
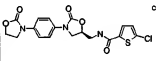
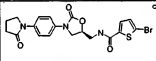
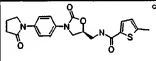
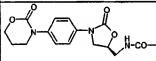
5

- 200 mg (0.61 mmol) 6-[[[(5S)-5-(Aminomethyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-isopropyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on Hydrochlorid (EP 738726) werden in 5 ml Tetrahydrofuran suspendiert und mit 0.26 ml (1.83 mmol) Triethylamin und 132 mg (0.73 mmol) 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Das Produkt wird durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 50/1 bis 20/1) isoliert. Es werden 115 mg (43% d. Th.) der gewünschten Verbindung erhalten.
- MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);
- HPLC (Methode 4): rt = 3.78 min.

15

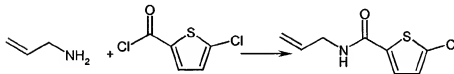
In analoger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
48		210	0,12
49		234	0,074
50		195	1,15
51		212	1,19
52		160	0,19
53		MS (ESI): m/z (%) = 431 ([M+H] <sup>+</sup> , 100), Cl- Muster	0,74

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
54	 <p>aus 5-Amino-2-pyrrolidino- benzonitril (Grell, W.,Hurnaus, R.; Griss, G.,Sauter, R.; Rupprecht, E. et al.; J.Med.Chem.1998, 41; 5219)</p>	221	0,13
55	 <p>aus 3-(4-Amino-phenyl)- oxazolidin-2-on (Artico,M. et al.; Farmaco Ed.Sci. 1969, 24; 179)</p>	256	0,04
56		218	0,004
57		226	0,58
58		228-230	

Die folgenden Beispiele 20 bis 30 und 58 bis 139 beziehen sich auf die Verfahrensvariante [B], wobei die Beispiele 20 und 21 die Darstellung von Vorstufen beschreiben.

5

**Beispiel 20****Darstellung von *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

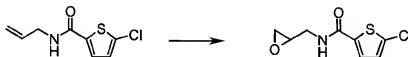
- 10 Zu einer eiskühlten Lösung von 2.63 ml (35 mmol) Allylamin in 14.2 ml absolutem Pyridin und 14.2 ml absolutem THF wird 5-Chlor-thiophen-2-carbonsäurechlorid (7.61 g, 42 mmol) getropft. Die Eiskühlung wird entfernt und die Mischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor im Vakuum eingeeengt wird. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und der Feststoff abfiltriert. Das Rohprodukt wird durch
- 15 Flashchromatographie an Silicagel (Dichlormethan) gereinigt.

Ausbeute: 7.20 g (99 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 219 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 202 (M+H, 32);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.96 min (98.9).

20

**Beispiel 21****Darstellung von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 Eine eiskühlte Lösung von 2.0 g (9.92 mmol) *N*-Allyl-5-chloro-2-thiophencarboxamid in 10 ml Dichlormethan wird mit meta-Chlorperbenzoesäure (3.83 g, ca. 60 %ig) versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, dabei Erwärmung auf



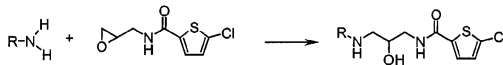
Raumtemperatur, und anschließend mit 10% Natriumhydrogensulfat-Lösung gewaschen (dreimal). Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (zweimal) und mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Produkt wird mittels Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan/Essigester 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 837 mg (39 % der Theorie);

MS (DCI, NH<sub>4</sub>): m/z (%) = 253 (M+NH<sub>4</sub>, 100), 218 (M+H, 80);

HPLC (Methode 1): rt (%) = 3.69 min (ca. 80).

**Allgemeine Methode zu Darstellung von substituierten *N*-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid**



Zu einer Lösung von primärem Amin- oder Anilin-Derivat (1.5 bis 2.5 eq.) in 1,4-Dioxan, 1,4-Dioxan-Wasser Gemischen oder Ethanol, Ethanol-Wasser Gemischen (ca. 0.3 bis 1.0 mol/l) wird bei Raumtemperatur oder bei Temperaturen bis zu 80°C portionsweise 5-Chloro-*N*-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid (1.0 eq.) gegeben. Die Mischung wird 2 bis 6 Stunden gerührt, bevor eingengt wird. Aus dem Reaktionsgemisch kann das Produkt durch Chromatographie an Silicagel (Cyclohexan-Essigester-Gemische, Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Dichlormethan-Methanol-Triethylamin-Gemische) isoliert werden.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 22**

***N*-[3-(Benzylamino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 325 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.87 min (97.9).

**Beispiel 23**

10 ***5*-Chloro-*N*-[3-(3-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.04 min (100).

15 **Beispiel 24**

***5*-Chloro-*N*-[3-(4-cyanoanilino)-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 336 (M+H, 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.12 min (100).

20

**Beispiel 25**

***5*-Chloro-*N*-[3-[4-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.60 min (95.4).

**Beispiel 26**

**5-Chloro-N-[3-[3-(cyanomethyl)anilino]-2-hydroxypropyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 350 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  (%) = 3.76 min (94.2).

**Beispiel 58**

10 ***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-benzylcarbamat**

Ausgehend von *tert*-Butyl-4-aminobenzylcarbammat (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **1997**; 1921-1926):

- 15 MS (ES-pos):  $m/z$  (%) = 440 (M+H, 100), (ES-neg):  $m/z$  (%) = 438 (M-H, 100);  
HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.08 (100).

**Beispiel 59**

20 ***tert*-Butyl-4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]amino]-phenyl-carbammat**

Ausgehend von *N-tert*.-Butyloxycarbonyl-1,4-phenylendiamin:

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 45), 370 (100);  
HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.06 (100).

25 **Beispiel 60**

***tert*-Butyl-2-hydroxy-3-[[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]amino]propyl-carbammat**

- 30 Ausgehend von 1-(4-Aminophenyl)-2-pyrrolidinon (*Justus Liebigs Ann. Chem.*; **1955**; 596; 204):

MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 350 ( $M+H$ , 100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.57 (97).

### **Beispiel 61**

5    **5-Chloro-N-(3-([3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

800 mg (3.8 mmol) 4-(4-amino-2-fluorophenyl)-3-morpholinon und 700 mg (3.22 mmol) 5-chloro-N-(2-oxiranylmethyl)-2-thiophencarboxamid werden in 15 ml Ethanol und 1 ml Wasser 6 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Man dampft im Vakuum ein, saugt von ausgefallenen Kristallen nach Behandeln mit Essigester ab und erhält durch Chromatographie der Mutterlauge 276 mg (17 % d. Th.) der Zielverbindung.

$R_f$  (Essigester): 0.25.

15

### **Beispiel 62**

**(N-(3-Anilino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Anilin:

20    MS (DCI,  $\text{NH}_3$ ):  $m/z$  (%) = 311 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.79 (100).

### **Beispiel 63**

25    **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-([4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino)propyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von 4-(4-Aminophenyl)-3-morpholinon:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 410 ( $[M+H]^+$ , 50), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.58 (100).

30

**Beispiel 64*****N*-[3-({4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-cyclopropylacetamid:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.77 (100).

**Beispiel 65**

10 ***N*-[3-({4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}amino)-2-hydroxypropyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von *N*-(4-Aminophenyl)-*N*-methylacetamid:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 382 ( $M+H$ , 100);

15 HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.31 min.

**Beispiel 66****5-Chloro-*N*-(2-hydroxy-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl}amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

20

ausgehend von 4-(1H-1,2,3-Triazol-1-yl)anilin (Bouchet et al.; J.Chem.Soc.Perkin Trans.2; 1974; 449):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 378 ( $M+H$ , 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.55 min.

25

**Beispiel 67****Tert.-butyl 1-{4-[(3-{{(5-chloro-2-thienyl)carbonyl}amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-L-prolinat**

30 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 480 ( $M+H$ , 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.40 min.

**Beispiel 68**

**1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl)amino]phenyl}-4-piperidincarboxamid**

5

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.39 min.

**Beispiel 69**

10 **1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl)-amino]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

15

**Beispiel 70**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{[4-(4-oxo-1-piperidiny)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 408 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.43 min.

**Beispiel 71**

25 **1-{4-[(3-[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl)amino]phenyl}-L-prolinamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 423 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.51 min.

**Beispiel 72**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.43 min.

**Beispiel 73**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-amino)propyl]-2-thiophencarboxamid**

- 10 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 74**

**Ethyl-1-{4-[(3-[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)-2-hydroxypropyl]-amino]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

- 15 MS (ESI): m/z (%) = 466 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 3.02 min.

**Beispiel 75**

**5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 410 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.48 min.

**Beispiel 76**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 437 (M+H, 100).  
HPLC (Methode 5):  $rt$  = 1.74 min.

**Beispiel 77**

- 10 **5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{[4-(1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 448 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.30 min.

- 15 **Beispiel 78**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{[4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 462 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.50 min.

**Beispiel 79**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxy-propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 444 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.26 min.



**Beispiel 80**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl}-amino}propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 478 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.37 min.

**Beispiel 81**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-{{3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 10 MS (ESI): m/z (%) = 424 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.86 min.

**Beispiel 82**

**5-Chloro-N-(3-{{3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- 15 MS (ESI): m/z (%) = 435 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 3.10 min.

**Beispiel 83**

**5-Chloro-N-(3-{{3-chloro-4-(1-pyrrolidiny)phenyl}amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 414 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.49 min.

**Beispiel 84**

**5-Chloro-N-(3-({3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl}amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 428 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.39 min.

**Beispiel 85**

- 10 **5-Chloro-N-(3-({3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl}amino)-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 438 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.84 min.

- 15 **Beispiel 86**

**N-(3-({3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino)-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 439 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.32 min.

**Beispiel 87**

**5-Chloro-N-(2-hydroxy-3-({3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl}amino)propyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 426 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.32 min.

**Beispiel 88**

**N-(3-{{[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 438 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.46 min.

**Beispiel 89**

- 10 **N-(3-{{[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 425 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.45 min.

- 15 **Beispiel 90**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 91**

**5-Chloro-N-(3-{{[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholinyl)phenyl]amino}-2-hydroxypropyl}-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 458 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.48 min.

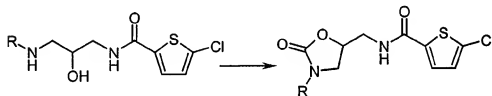
**Beispiel 91a****5-Chloro-N-[2-hydroxy-3-({4-[(3-oxo-4-morpholinyl)methyl]phenyl}amino)-propyl]-2-thiophencarboxamid**

5 Ausgehend von 4-(4-Amino-benzyl)-3-morpholinon (Surrey et al.; J. Amer. Chem. Soc. ; 77; 1955; 633):

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.66 min.

10 **Allgemeine Methode zu Darstellung von 3-substituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivaten ausgehend von substituierten N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivaten**



15

Zu einer Lösung von substituiertem N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) in absolutem THF (ca. 0.1 mol/l) wird bei Raumtemperatur Carbodiimidazol (1.2 bis 1.8 eq.) oder ein vergleichbares Phosgenequivalent gegeben. Die Mischung wird bei Raumtemperatur oder gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur (bis zu 70°C) für 2 bis 18 h gerührt, bevor im Vakuum eingengt wird. Das Produkt kann durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan-Methanol-Gemische oder Cyclohexan-Essigester-Gemische) gereinigt werden.

25 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 27**

*N*-[(3-Benzyl-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 372 (M+Na, 100), 351 (M+H, 45);

5 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.33 min (100).

**Beispiel 28**

**5-Chloro-*N*-{[3-(3-cyanophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophen-carboxamid**

10

MS (DCI, NH<sub>4</sub>):  $m/z$  (%) = 362 (M+H, 42), 145 (100);

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.13 min (100).

**Beispiel 29**

15 **5-Chloro-*N*-({3-[4-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 4.12 min

20

**Beispiel 30**

**5-Chloro-*N*-({3-[3-(cyanomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 376 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt$  = 4.17 min

**Beispiel 92**

***tert*-Butyl-4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzylcarbamate**

5 ausgehend von Beispiel 58:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+Na, 23), 349 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.51 (98.5).

**Beispiel 93**

10 ***tert*-Butyl 4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenylcarbamate**

ausgehend von Beispiel 59:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 493 (M+Na, 70), 452 (M+H, 10), 395 (100);

15 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 4.41 (100).

**Beispiel 94**

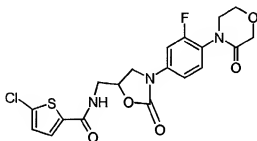
***tert*-Butyl-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylcarbamate**

20

ausgehend von Beispiel 60:

MS (DCI, NH<sub>3</sub>):  $m/z$  (%) = 393 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.97 (100).

**Beispiel 95****5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5

260 mg (0.608 mmol) 5-Chloro-N-({3-[3-fluoro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-amino}-2-hydroxypropyl)-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 61), 197 mg (1.22 mmol) Carbonylimidazol und 7 mg Dimethylaminopyridin werden in 20 ml Dioxan 10 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht. Anschließend gibt man 20 ml Acetonitril hinzu und rührt in einem Mikrowellenofen in einem geschlossenen Behälter 30 Minuten lang bei 180°C. Die Lösung wird einrotiert und auf einer RP-HPLC Säule chromatographiert. Man erhält 53 mg (19% d.Th.) der Zielverbindung.

15 *NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ= 3.6-3.7 (m,4H), 3.85 (dd,1H), 3.95 (m,2H), 4.2 (m,1H), 4.21 (s,2H), 4.85 (m,1H), 4.18 (s,2H), 7.19(d,1H,thiophen), 7.35 (dd,1H), 7.45 (t,1H), 7.55 (dd,1H), 7.67 (d,1H,thiophen), 8.95(t,1H,CONH).

**Beispiel 96****5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 62:

MS (ESI): *m/z* (%) = 359 ([M+Na]<sup>+</sup>, 71), 337 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 4.39 (100).

25 IC<sub>50</sub>: 2 μM

**Beispiel 97****5-Chloro-N-((2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

5 ausgehend von Beispiel 63:

MS (ESI): m/z (%) = 458 ([M+Na]<sup>+</sup>, 66), 436 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.89 (100).

IC<sub>50</sub>: 1.4 nM

10 **Beispiel 98**

**N-[(3-{4-[Acetyl(cyclopropyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 64:

15 MS (ESI): m/z (%) = 456 ([M+Na]<sup>+</sup>, 55), 434 ([M+H]<sup>+</sup>, 100), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.05 (100).

IC<sub>50</sub>: 50 nM

**Beispiel 99**

20 **N-[(3-{4-[Acetyl(methyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 408 (M+H, 30), 449 (M+H+MeCN, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.66 min.

25



**Beispiel 100**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 404 (M+H, 45), 445 (M+H+MeCN, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.77 min.

**Beispiel 101**

- 10 **Tert.-butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinat**

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H-56, 25), 506 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 5.13 min.

- 15 **Beispiel 102**

**1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-4-piperidincarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.51 min.

**Beispiel 103**

- 25 **1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3-piperidincarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.67 min.

**Beispiel 104**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(4-oxo-1-piperidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

5 MS (ESI): m/z (%) = 434 (M+H, 40), 452 (M+H+H<sub>2</sub>O, 100), 475 (M+H+MeCN, 60);

HPLC (Methode 4): rt = 3.44 min.

**Beispiel 105**

10 **1-{4-[5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-L-prolinamid**

MS (ESI): m/z (%) = 449 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 3.54 min.

15

**Beispiel 106**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[3-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

20 MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 5): rt = 2.53 min.

**Beispiel 107**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-piperidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25

MS (ESI): m/z (%) = 450 (M+H, 100);

HPLC (Methode 5): rt = 2.32 min.

**Beispiel 108**

**Ethyl 1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-piperidincarboxylat**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 492 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 5): rt = 4.35 min.

**Beispiel 109**

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(hydroxymethyl)-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 436 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.98 min.

- 15 **Beispiel 110**

**5-Chloro-N-({3-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 474 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 4.63 min.

**Beispiel 111**

**5-Chloro-N-({3-[4-(2-methylhexahydro-5H-pyrrolo[3,4-d]isoxazol-5-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.56 min.

**Beispiel 112**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 488 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.64 min.

**Beispiel 113**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.41 min.

- 15 **Beispiel 114**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)-3-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 504 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.55 min.

**Beispiel 115**

**5-Chloro-N-({3-[3-methyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.23 min.

**Beispiel 116**

**5-Chloro-N-({3-[3-cyano-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.27 min.

**Beispiel 117**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 440 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.72 min.

- 15 **Beispiel 118**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-oxo-1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI): m/z (%) = 454 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.49 min.

**Beispiel 119**

**5-Chloro-N-({3-[3,5-dimethyl-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI): m/z (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 3.39 min.

**Beispiel 120**

**N-({3-[3-(Aminocarbonyl)-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 465 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.07 min.

**Beispiel 121**

**5-Chloro-N-({3-[3-methoxy-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

10

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 452 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.86 min.

**Beispiel 122**

**N-({3-[3-Acetyl-4-(4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

15

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 464 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.52 min.

20

**Beispiel 123**

**N-({3-[3-Amino-4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

25

- MS (ESI):  $m/z$  (%) = 451 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 6):  $rt$  = 3.16 min.

**Beispiel 124**

**5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-3-oxo-4-morpholiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 484 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.59 min.

**Beispiel 125**

- 10 **5-Chloro-N-({3-[3-chloro-4-(2-methyl-5-oxo-4-morpholiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 484 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.63 min.

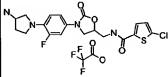
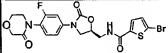
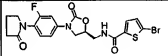
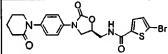
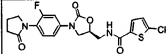
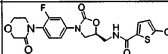
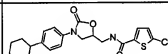
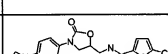
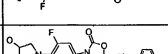
- 15 **Beispiel 125a**

**5-Chloro-N-[(2-oxo-3-{4-[(3-oxo-4-morpholiny)methyl]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

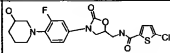
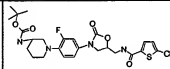
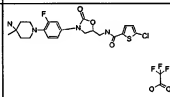
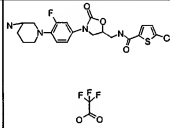
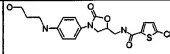
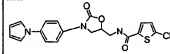
- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 450 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 3.25 min.

Über den Weg der Epoxidöffnung mit einem Amin und anschließende Cyclisierung zum entsprechenden Oxazolidinon wurden darüber hinaus die folgenden Verbindungen hergestellt:

- 25

Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
126		229Z	0,013
127		159	0,0007
128		198	0,002
129		196	0,001
130		206	0,0033
130a		194	
131		195	0,85
132		206	0,12
133		217	0,062

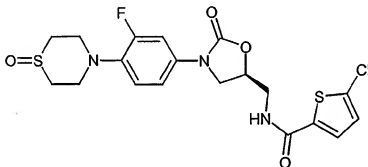


Beispiel-Nr.	Struktur	Smp. [°C]	IC <sub>50</sub> [μM]
134	 <p>aus 1-(4-Amino-phenyl)- piperidin-3-ol (Tong, L.K.J. et al.; J.Amer.Chem.Soc 1960; 82,1988).</p>	207	0,48
135		202	1,1
136		239	1,2
137		219	0,044
138		95	0,42
139		217	1,7

Die folgenden Beispiele 14 bis 16 sind Ausführungsbeispiele für den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Oxidationsverfahrensschritt.

#### Beispiel 14

- 5 **5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1-oxo-1[lambda]<sup>4</sup>,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



- 10 5-Chloro-N-({(5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid (0.1 g, 0.22 mmol) aus Beispiel 3 in Methanol (0.77 ml) wird bei 0°C zu einer Lösung von Natriumperodat (0.05 g, 0.23 mmol) in Wasser (0.54 ml) gegeben und 3 h bei 0°C gerührt. Anschließend gibt man 1 ml DMF hinzu und rührt 8 h bei RT. Nach Zugabe von weiteren 50 mg Natriumperodat
- 15 wird nochmals über Nacht bei RT gerührt. Man versetzt anschließend den Ansatz mit 50 ml Wasser und saugt das unlösliche Produkt ab. Man erhält nach Waschen mit Wasser und Trocknen 60 mg (58 % d. Th.) Kristalle.

Smp.: 257°C;

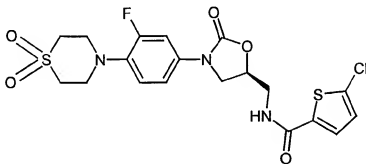
R<sub>f</sub> (Kieselgel, Toluol/Essigester 1:1) = 0.54 (Edukt = 0.46);

- 20 IC<sub>50</sub>-Wert = 1.1 µM;

MS (DCI) 489 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 15**

**Darstellung von 5-Chloro-N-((5S)-3-[4-(1,1-dioxo-1[lambda]<sup>6</sup>,4-thiazinan-4-yl)-3-fluorophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**



5

Man versetzt 5-Chloro-N-((5S)-3-[3-fluoro-4-(1,4-thiazinan-4-yl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 3 (0.1 g, 0.22 mmol) in 3.32 ml einer Mischung von 1 Teil Wasser und 3 Teilen Aceton mit 80 mg (0.66 mmol) N-Methylmorpholin-N-oxid (NMO) und 0.1 ml einer 2.5 %igen Lösung von Osmiumtetroxid in 2-Methyl-2-propanol. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur und gibt nochmals 40 mg NMO hinzu. Nachdem eine weitere Nacht gerührt wurde, gibt man den Ansatz in 50 ml Wasser und extrahiert dreimal mit Essigester. Aus der organischen Phase erhält man nach Trocknen und Eindampfen 23 mg und aus der wässrigen Phase nach Absaugen des unlöslichen Feststoffs 19 mg (insges. 39% d. Th.) der Zielverbindung.

15

Smp.: 238°C;

R<sub>f</sub> (Toluol/Essigester 1:1) = 0.14 (Edukt = 0.46);

IC<sub>50</sub>-Wert = 210 nM;

20

MS (DCI): 505 (M+NH<sub>4</sub>), Cl-Muster.

**Beispiel 16****5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid N-oxid**

- 5 wird durch Behandeln von 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-(3-fluoro-4-morpholinophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl]-2-thiophencarboxamid aus Beispiel 1 mit Monoperoxyphthalsäure-Magnesiumsalz erhalten.

MS (ESI): 456 (M+H, 21%, Cl-Muster), 439 (100%).

- 10 Die folgenden Beispiele 31 bis 35 und 140 bis 147 beziehen sich auf den fakultativen, d.h. gegebenenfalls stattfindenden Amidinierungsverfahrensschritt.

**Allgemeine Methode zur Darstellung von Amidinen und Amidinderivaten ausgehend von cyanomethylphenylsubstituierten 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid Derivaten**

- Das jeweilige cyanomethylphenylsubstituierte 5-Chloro-N-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid-Derivat (1.0 eq.) wird zusammen mit Triethylamin (8.0 eq.) für ein bis zwei Tage bei RT in einer gesättigten Lösung von Schwefelwasserstoff in Pyridin gerührt (ca. 0.05 – 0.1 mol/l). Das Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat (EtOAc) verdünnt und mit 2 N Salzsäure gewaschen. Die organische Phase wird mit MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

- 25 Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst (0.01-0.1 mol/l) und mit Methyljodid (40 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 bis 5 h bei Raumtemperatur (RT) gerührt und dann im Vakuum eingeengt.

- Der Rückstand wird in Methanol gelöst (0.01-0.1 mol/l) und zur Darstellung der unsubstituierten Amidine mit Ammoniumacetat (3 eq.) und Ammoniumchlorid (2 eq.) versetzt. Zur Darstellung der substituierten Amidinderivate werden primäre oder sekundäre Amine (1.5 eq.) und Essigsäure (2 eq.) zu der methanolischen Lösung

gegeben. Nach 5-30 h wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Chromatographie an einer RP8-Kieselgel-Säule gereinigt (Wasser/Acetonitril 9/1-1/1 + 0.1% Trifluoressigsäure).

5 Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 31:**

**N-({3-[4-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

10

MS (ESI): m/z (%) = 393 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.63 min

**Beispiel 32:**

15 **5-Chloro-N-({3-[3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI): m/z (%) = 419 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.61 min

20

**Beispiel 33:**

**5-Chloro-N-[(3-{3-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

25 MS (ESI): m/z (%) = 463 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4): rt = 2.70 min

**Beispiel 34:**

**5-Chloro-N-[(3-[3-[2-imino-2-(1-pyrrolidiny)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 447 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.82 min

**Beispiel 35:**

- 10 **N-({3-[3-(2-Amino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 393 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.60 min

- 15 **Beispiel 140**

**5-Chloro-N-({3-[4-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylmethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 419 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.65 min

**Beispiel 141**

**5-Chloro-N-[(3-[4-[2-imino-2-(4-morpholinyl)ethyl]phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 25 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 463 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.65 min

**Beispiel 142**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-piperidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.83 min

**Beispiel 143**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 10  
  
MS (ESI): m/z (%) = 447 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.76 min

**Beispiel 144**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-(cyclopentylamino)-2-iminoethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 15  
  
MS (ESI): m/z (%) = 461 (M+H, 100);  
20 HPLC (Methode 4): rt = 2.89 min

**Beispiel 145**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

- 25  
  
MS (ESI): m/z (%) = 475 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4): rt = 2.79 min

**Beispiel 146**

**N-({3-[4-(2-Anilino-2-iminoethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 469 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.83 min

**Beispiel 147**

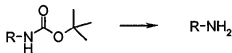
- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[2-imino-2-(2-pyridinylamino)ethyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 470 (M+H, 100);  
HPLC (Methode 4):  $rt$  = 2.84 min

- 15 Die folgenden Beispiele 148 bis 151 beziehen sich auf die Abspaltung von Boc-Aminoschutzgruppen:

**Allgemeine Methode zur Abspaltung von Boc-Schutzgruppen (*tert*-Butyloxycarbonyl):**

20



- 25 Zu einer eisgekühlten Lösung einer *tert*-Butyloxycarbonyl- (Boc) geschützten Verbindung in Chloroform oder Dichlormethan (ca.0.1 bis 0.3 mol/l) wird wässrige Trifluoressigsäure (TFA, ca. 90 %) getropft. Nach ca. 15 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung ca. 2-3 h bei Raumtemperatur gerührt, bevor die Lösung eingengt und am Hochvakuum getrocknet wird. Der Rückstand wird in Dichlormethan oder Dichlormethan/Methanol aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- oder 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird
- 30 mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über wenig Magnesiumsulfat



getrocknet und konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung durch Kristallisation aus Ether oder Ether/Dichlormethan-Gemischen.

Auf analoge Weise wurden aus den entsprechen Boc-geschützten Vorläufern hergestellt:

#### **Beispiel 148**

***N*-({[4-(Aminomethyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 92:

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 349 (M-NH<sub>2</sub>, 25), 305 (100);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.68 (98).

IC<sub>50</sub>: 2.2 μM

#### **Beispiel 149**

***N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

ausgehend von Beispiel 93:

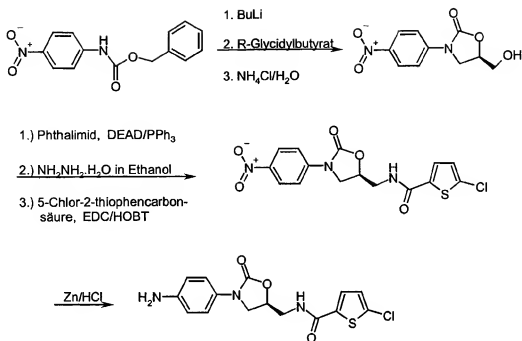
MS (ESI):  $m/z$  (%) = 352 (M+H, 25);

HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.50 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

Eine enantiomerenreine Alternativsynthese dieser Verbindung ist im folgenden Schema dargestellt (vgl. auch Delalande S.A., DE 2836305,1979; Chem.Abstr. 90, 186926):

- 107 -

**Beispiel 150**

**5-Chloro-N-({3-[4-(glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

ausgehend von Beispiel 152:

MS (ES-pos): m/z (%) = 408 (100);

HPLC (Methode 3): rt (%) = 3.56 (97).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

**Beispiel 151**

**5-(Aminomethyl)-3-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-on**

ausgehend von Beispiel 60:

MS (ESI): m/z (%) = 276 (M+H, 100);

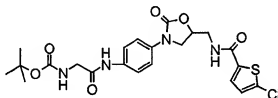
HPLC (Methode 3): rt (%) = 2.99 (100).

IC<sub>50</sub>: 2 μM

Die folgenden Beispiele 152 bis 166 beziehen sich auf die Aminogruppenderivatisierung von Anilin- oder Benzylamin-substituierten Oxazolidinonen mit verschiedenen Reagenzien:

5 **Beispiel 152**

**5-Chloro-*N*-({3-[4-(*N*-*tert*-butyloxycarbonyl-glycylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**



10

Zu einer Lösung von 751 mg (4.3 mmol) Boc-Glycin, 870 mg (6.4 mmol) HOBt (1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H<sub>2</sub>O), 1790 mg (4.7 mmol) HBTU [O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat] und 1.41 ml (12.9 mmol) *N*-Methylmorpholin in 15 ml DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) werden bei 0°C 754 mg (2.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophen-

15

carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit Wasser verdünnt wird. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Ausbeute: 894 mg (79.7 % der Theorie);

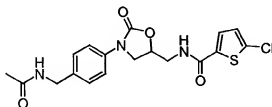
MS (DCI, NH<sub>3</sub>): m/z (%) = 526 (M+NH<sub>4</sub>, 100);

20

HPLC (Methode 3): rt (%) = 4.17 (97).

**Beispiel 153**

***N*-[(3-{4-[(Acetylamino)methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



5

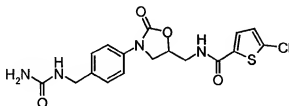
Eine Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-[(3-{4-(Aminomethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in 1.5 ml absolutem THF und 1.0 ml absolutem Dichlormethan, 0.02 ml absolutem Pyridin wird bei 0°C mit Acetanhydrid (0.015 ml, 0.164 mmol) versetzt. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zusetzen von Ether und Kristallisation wird das Produkt gewonnen. Ausbeute: 30 mg (87 % der Theorie),  
 MS (ESI): *m/z* (%) = 408 (M+H, 18), 305 (85);  
 HPLC (Methode 1): *rt* (%) = 3.78 (97).  
 IC<sub>50</sub>: 0.6 μM

15

**Beispiel 154**

***N*-[(3-{4-[(Aminocarbonyl)amino]methyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid**

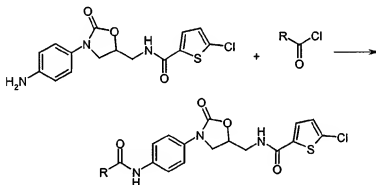
20



Zu einer Mischung von 30 mg (0.082 mmol) *N*-[(3-{4-(Aminomethyl)phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 148) in

1.0 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 0.19 ml (0.82 mmol) Trimethylsilylisocyanat getropft. Es wird über Nacht gerührt, bevor nach Zusatz von Ether das Produkt durch Filtration gewonnen wird. Ausbeute: 21.1 mg (52 % der Theorie),  
 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 409 (M+H, 5), 305 (72);  
 5 HPLC (Methode 1):  $rt$  (%) = 3.67 (83).  
 IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

**Allgemeine Methode zur Acylierung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid mit Carbonsäurechloriden:**



Unter Argon wird zu entsprechendem Säurechlorid (2.5 eq.) eine ca. 0.1 molare Lösung von *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) (1.0 eq.) in absolutem Dichlormethan/Pyridin (19:1) getropft. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor mit ca. 5 eq PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 2 ml absolutem Dichlormethan versetzt wird. Nach 1 h leichtem Rühren, wird abfiltriert und das Filtrat konzentriert. Gegebenenfalls erfolgt eine Reinigung der Produkte durch präparative RP-HPLC.

Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 155**

***N*-(3-[4-(Acetylamino)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-5-chloro-2-thiophen-carboxamid**

- 5 LC-MS:  $m/z$  (%) = 394 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.25 (100).  
IC<sub>50</sub>: 1.2  $\mu$ M

**Beispiel 156**

- 10 **5-Chloro-*N*-(2-oxo-3-{4-[(2-thienylcarbonyl)amino]phenyl}-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

- LC-MS:  $m/z$  (%) = 462 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.87 (100).  
15 IC<sub>50</sub>: 1.3  $\mu$ M

**Beispiel 157**

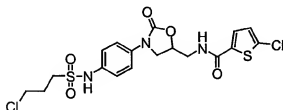
**5-Chloro-*N*-(3-{4-[(methoxyacetyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

- 20 LC-MS:  $m/z$  (%) = 424 (M+H, 100);  
LC-MS (Methode 6):  $rt$  (%) = 3.39 (100).  
IC<sub>50</sub>: 0.73  $\mu$ M

**Beispiel 158**

***N*-(4-[5-({(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl)amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl)-3,5-dimethyl-4-isoxazolcarboxamid**

- 25 LC-MS:  $m/z$  (%) = 475 (M+H, 100).  
30 IC<sub>50</sub>: 0.46  $\mu$ M

**Beispiel 159****5-Chloro-*N*-{[3-(4-{{(3-chloropropyl)sulfonyl}amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-2-thiophencarboxamid**

5

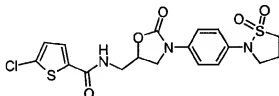
Zu einer eisgekühlten Lösung von 26.4 mg (0.15 mmol) 3-Chloro-1-propansulfonsäurechlorid und 0.03 ml (0.2 mmol) Triethylamin in 3.5 ml absolutem Dichlormethan werden 35 mg (0.1 mmol) *N*-{[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]methyl}-5-chloro-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 149) gegeben. Nach 30 min wird die Eiskühlung entfernt und die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor 150 mg (ca. 5.5 eq) PS-Trisamine (Argonaut Technologies) und 0.5 ml Dichlormethan zugesetzt werden. Die Suspension wird 2 h leicht gerührt, filtriert (das Harz wird mit Dichlormethan/Methanol nachgewaschen) und das Filtrat eingeeengt. Das Produkt wird durch präparative RP-HPLC gereinigt. Ausbeute: 19.6 mg (40 % der Theorie),

10

15

LC-MS:  $m/z$  (%) = 492 (M+H, 100);LC-MS (Methode 5):  $rt$  (%) = 3.82 (91).IC<sub>50</sub>: 1.7  $\mu$ M

20

**Beispiel 160****5-Chloro-N-({3-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid**

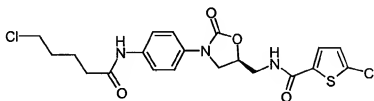
5

Eine Mischung aus 13.5 mg (0.027 mmol) 5-Chloro-N-({3-(4-({(3-chloropropyl)sulfonyl}amino)}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophen-carboxamid (aus Beispiel 159) und 7.6 mg (0.055 mmol) Kaliumcarbonat in 0.2 ml DMF wird 2 h auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlen wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird durch präparative Dünnschichtchromatographie (Silicagel, Dichlormethan/Methanol, 95:5) gereinigt. Ausbeute: 1.8 mg (14.4 % der Theorie), MS (ESI): m/z (%) = 456 (M+H, 15), 412 (100); LC-MS (Methode 4): rt (%) = 3.81 (90). IC<sub>50</sub>: 0.14 µM

15

**Beispiel 161****5-Chloro-N-(((5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

20



0.5 g (1.29 mmol) N-({[(5S)-3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 149) werden in 27 ml Tetrahydrofuran

25



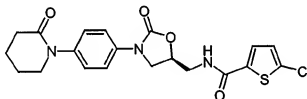
gelöst und mit 0.2 g (1,29 mmol) 5-Chlorvaleriansäurechlorid sowie 0.395 ml (2.83 mmol) Triethylamin versetzt. Man dampft den Ansatz im Vakuum ein und chromatographiert auf Kieselgel mit einem Toluol/Essigester=1:1 -> Essigester-Gradienten. Man erhält 315 mg (52% d.Th.) eines Feststoffs.

5 Smp.: 211°C.

### **Beispiel 162**

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-piperidiny)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**

10



Man gibt unter inerten Bedingungen zu 5 ml DMSO 30 mg 60-proz. NaH in Paraffinöl und erwärmt 30 min lang auf 75°C bis zur Beendigung der Gasentwicklung. Anschließend tropft man eine Lösung von 290 mg (0.617 mmol) 5-Chloro-N-[[[(5S)-3-{4-[(5-chloropentanoyl)amino]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid (aus Beispiel 161) in 5 ml Methylenchlorid hinzu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird abgebrochen und das Gemisch in 100 ml Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die eingedampfte organische Phase wird auf einer RP-8 Säule chromatographiert und mit Acetonitril/Wasser eluiert. Man erhält 20 mg (7.5% d.Th.) der Zielverbindung.

15

20

Smp.: 205°C;

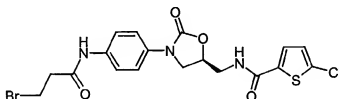
*NMR* (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.85 (m,4H), 2.35 (m,2H), 3.58 (m,4H), 3.85 (m,1H), 4.2 (t,1H), 4.82 (m,1H), 7.18 (d,1H,thiophen), 7.26 (d,2H), 7.5 (d,2H), 2.68 (d,1H,thiophen), 9.0 (t,1H,CONH).

25

IC<sub>50</sub>: 2.8 nM

**Beispiel 163**

**5-Chloro-N-(((5S)-3-(4-[(3-bromopropionyl)amino]phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl)-2-thiophencarboxamid**

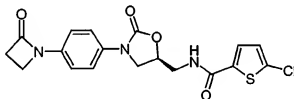


5

wird in analoger Weise aus Beispiel 149 erhalten.

**Beispiel 164**

**5-Chloro-N-(((5S)-2-oxo-3-[4-(2-oxo-1-azetidiny]phenyl)-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-2-thiophencarboxamid**



15

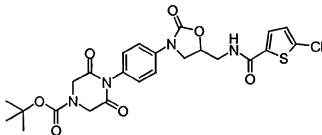
wird in analoger Weise durch Cyclisierung der offenkettigen Bromopropionylverbindung aus Beispiel 163 mittels NaH/DMSO erhalten.

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 406 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster.

IC<sub>50</sub>: 380 nM

**Beispiel 165**

***tert*-Butyl 4-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino)methyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-3,5-dioxo-1-piperazincarboxylat**



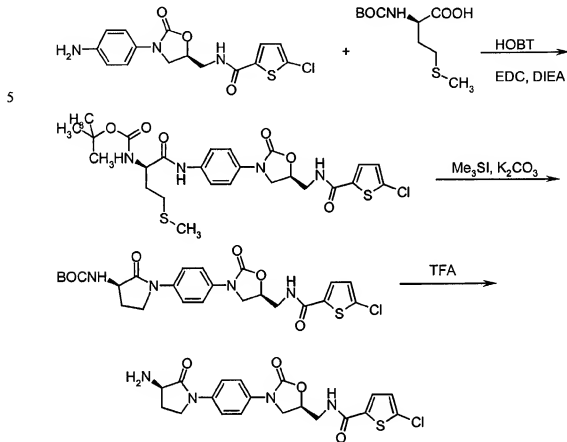
5

Zu einer Lösung von 199 mg (0.85 mmol) Boc-Iminodiessigsäure, 300 mg (2.2 mmol) HOBT, 0.66 ml (6 mmol) *N*-Methylmorpholin und 647 mg (1.7 mmol) HBTU werden 300 mg (0.85 mmol) *N*-[3-(4-Aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl]-methyl-5-chloro-2-thiophen-carboxamid in 6 ml einer Mischung aus DMF und Dichlormethan (1:1) gegeben. Die Mischung wird über Nacht gerührt, bevor nach Verdünnen mit Dichlormethan mit Wasser, gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen wird. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Silicagel (Dichlormethan/Methanol 98:2) gereinigt. Ausbeute: 134 mg (29 % der Theorie); MS (ESI): *m/z* (%) = 571 (*M*+Na, 82), 493 (100); HPLC (Methode 3): *rt* (%) = 4.39 (90). IC<sub>50</sub>: 2 µM

20

**Beispiel 166**

**N-[[[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoacetat**



**N2-(tert-Butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-[[[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino]methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid**

429 mg (1.72 mmol) N-BOC-D-Methionin, 605 mg (1.72 mmol) N-[[[(5S)-3-(4-aminophenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid, und 527 mg (3.44 mmol) HOBT-Hydrat werden in 35 ml DMF gelöst, mit 660 mg (3.441 mmol) EDCI Hydrochlorid und anschließend tropfenweise mit 689 mg (5.334 mmol) N-Ethyl-diisopropylamin versetzt. Man rührt bei Raumtemperatur zwei Tage lang. Die erhaltene Suspension wird abgesaugt und der Rückstand mit

15

DMF gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden mit etwas Kieselgel versetzt, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel mit einem Toluol -> T10EE7 – Gradienten chromatographiert. Man erhält 170 mg (17% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 183°C.

5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, Toluol/Essigester=1:1):0.2.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ=1.4 (s,1H,BOC), 1.88-1.95 (m,2H), 2.08 (s,3H,SMe), 2.4-2.5 (m,2H, teilweise verdeckt durch DMSO), 3.6 (m,2H), 3.8 (m,1H), 4.15 (m,2H), 4.8 (m,1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.42 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.6 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, 1H, thiophen), 8.95 (t,1H, CH<sub>2</sub>NHCO), 9.93 (bs,1H,NH).

10

**tert-Butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamat**

15 170 mg (0.292 mmol) N2-(tert-butoxycarbonyl)-N1-{4-[(5S)-5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-D-methioninamid werden in 2 ml DMSO gelöst und mit 178.5 mg (0.875 mmol) Trimethylsulfoniumiodid sowie 60.4 mg (0.437 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 3.5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ethanol gewaschen. Es verbleiben 99 mg der Zielverbindung.

20 <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ = 1.4 (s,1H,BOC), 1.88-2.05 (m,1H), 2.3-2.4 (m,1H), 3.7-3.8 (m,3H), 3.8-3.9 (m,1H), 4.1-4.25 (m,1H), 4.25-4.45 (m,1H), 4.75-4.95 (m,1H), 7.15 (1H, thiophen), 7.25 (d,1H), 7.52 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.65 (d, 1H, thiophen), 9.0 (breites s,1H).

25

**N-[(5S)-3-{4-[(3R)-3-Amino-2-oxo-1-pyrrolidinyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chloro-2-thiophencarboxamid Trifluoacetat**

30 Man suspendiert 97 mg (0.181 mmol) tert-butyl (3R)-1-{4-[(5S)-5-({[(5-Chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}-2-oxo-3-pyrrolidinylcarbamate in 4 ml Methylenchlorid, gibt 1.5 ml Trifluoressigsäure hinzu und

rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum eingedampft und auf einer RP-HPLC gereinigt (Acetonitril/Wasser/0.1%TFA-Gradient). Man erhält nach Eindampfen der betreffenden Fraktion 29 mg (37% d.Th.) der Zielverbindung mit einem Schmelzpunkt von 241°C (Zers.).

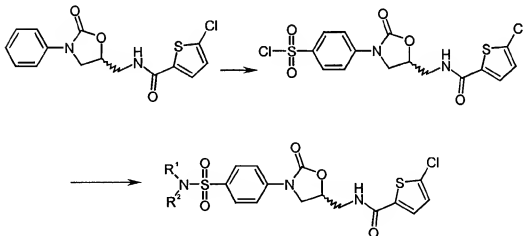
5  $R_f$  (SiO<sub>2</sub>, EtOH/TEA=17:1) 0.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  = 1.92-2.2 (m, 1H), 2.4-2.55 (m, 1H, teilweise verdeckt durch DMSO-peak), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.75-3.95 (m, 3H), 4.1-4.3 (m, 2H), 4.75-4.9 (m, 1H), 7.2 (1H, thiophen), 7.58 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.7 (d, Teil eines AB-Systems, 2H), 7.68 (d, 1H, thiophen), 8.4 (breites s, 3H, NH<sub>3</sub>), 8.9 (t, 1H, NHCO).

10

Die folgenden Beispiele 167 bis 170 beziehen sich auf die Einführung von Sulfonamidgruppen in Phenyl-substituierten Oxazolidinonen:

15 **Allgemeine Methode zur Darstellung von substituierten Sulfonamiden ausgehend von 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophen-carboxamid**



20

Zu Chlorsulfonsäure (12 eq.) wird unter Argon bei 5°C 5-Chloro-N-[(2-oxo-3-phenyl-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophenecarboxamid (aus Beispiel 96) gegeben. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt und anschlie-

ßend auf Eiswasser gegeben. Der ausfallende Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

5       Anschließend wird unter Argon bei Raumtemperatur in Tetrahydrofuran (0.1 mol/l) gelöst und mit dem entsprechenden Amin (3 eq.), Triethylamin (1.1 eq.) und Dimethylaminopyridin (0.1 eq.) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1-2 h gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Das gewünschte Produkt wird mittels Flash-Chromatographie (Dichlormethan-Methanol-Gemische) gereinigt.

10       Auf analoge Weise wurden hergestellt:

**Beispiel 167**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

15

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 492 ( $[M+Na]^+$ , 100), 470 ( $[M+H]^+$ , 68), Cl-Muster;

HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 4.34 (100).

IC<sub>50</sub>: 0.5  $\mu$ M

20

**Beispiel 168**

**5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 499 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;

25

HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 3.3 (100).

**Beispiel 169****5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-piperidinylsulfonyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}-methyl)-2-thiophencarboxamid**

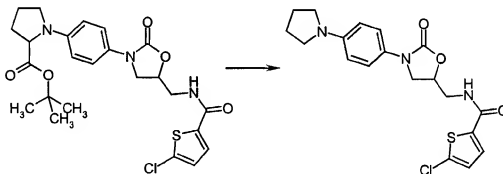
- 5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 484 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;  
HPLC (Methode 2):  $rt$  (%) = 4.4 (100).

**Beispiel 170**

- 10 **5-Chloro-N-[(3-{4-[(4-hydroxy-1-piperidinyl)sulfonyl]phenyl}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-2-thiophencarboxamid**

MS (ESI):  $m/z$  (%) = 500 ( $[M+H]^+$ , 100), Cl-Muster;  
HPLC (Methode 3):  $rt$  (%) = 3.9 (100).

- 15 **Beispiel 171**

**5-Chloro-N-({2-oxo-3-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl}methyl)-2-thiophencarboxamid**

20

780 mg (1.54 mmol) tert.-Butyl-1-{4-[5-({[(5-chloro-2-thienyl)carbonyl]amino}-methyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]phenyl}prolinat werden in 6 ml Dichlormethan und 9 ml Trifluoressigsäure gelöst und das Gemisch wird zwei Tage lang bei 40°C gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeengt und mit Ether und 2 N Natronlauge verrührt. Die wässrige Phase wird eingeengt und mit Ether und 2 N Salzsäure

25



verrührt. Die organische Phase dieser Extraktion wird über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographiert ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}/\text{konz. wässr. NH}_3\text{-Lsg.} = 100/1/0.1$  bis  $20/1/0.1$ ).

Es werden 280 mg (40 % d. Th.) des Produkts erhalten.

5 MS (ESI):  $m/z$  (%) = 406 (M+H, 100);

HPLC (Methode 4):  $rt = 3.81$  min.

HPLC-Parameter und LC-MS Parameter der in den vorrangegangenen Beispielen angegebenen HPLC- und LC-MS-Daten (die Einheit der Retentionszeit (rt) ist  
10 Minuten):

[1] Säule: Kromasil C18, L-R Temperatur:  $30^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.75 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.01 \text{ M HClO}_4$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

15 [2] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur:  $30^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.75 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.01 \text{ M H}_3\text{PO}_4$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $\rightarrow 0.5 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

20 [3] Säule: Kromasil C18 60\*2, L-R Temperatur:  $30^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.75 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.005 \text{ M HClO}_4$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $\rightarrow 0.5 \text{ min } 98\% \text{A} \rightarrow 4.5 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 6.5 \text{ min } 10\% \text{A}$

25 [4] Säule: Symmetry C18 2.1x150 mm, Säulenofen:  $50^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.6 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent: A =  $0.6 \text{ g } 30\% \text{ige HCl/I Wasser}$ , B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ , Gradient:  $0.0 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 4.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 9 \text{ min } 10\% \text{A}$

[5] MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

30 Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm,  $3.5 \mu\text{m}$ , Temperatur:  $40^\circ\text{C}$ , Fluss =  $0.5 \text{ mlmin}^{-1}$ , Eluent A =  $\text{CH}_3\text{CN} + 0.1\% \text{ Ameisensäure}$ , Eluent B = Wasser +  $0.1\% \text{ Ameisensäure}$ , Gradient:  $0.0 \text{ min } 10\% \text{A} \rightarrow 4 \text{ min } 90\% \text{A} \rightarrow 6 \text{ min } 90\% \text{A}$

[6] MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1%

5 Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 10% A -> 4 min 90% A -> 6 min 90% A

[7] MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5  $\mu$ m, Temperatur: 40°C, Fluss = 0.5 mlmin<sup>-1</sup>, Eluent A = CH<sub>3</sub>CN + 0.1% Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0.1%

10 Ameisensäure, Gradient: 0.0 min 5% A -> 1 min 5% A -> 5 min 90% A -> 6 min 90% A

**Allgemeine Methode zu Darstellung von Oxazolidinonen der allgemeinen Formel B durch festphasenunterstützte Synthese**

15

Umsetzungen mit unterschiedlichen harzgebundenen Produkten fanden in einem Satz von getrennten Reaktionsgefäßen statt.

20 5-(Brommethyl)-3-(4-fluor-3-nitrophenyl)-1,3-oxazolidin-2-on A (dargestellt aus Epibromhydrin und 4-Fluor-3-nitrophenylisocyanat mit LiBr/Bu<sub>3</sub>PO in Xylol analog US 4128654, Bsp.2) (1,20 g, 3,75 mmol) und Ethyldiisopropylamin (DIEA, 1,91 ml, 4,13 mmol) wurden in DMSO (70 ml) gelöst, mit einem sekundären Amin (1,1 eq, Aminkomponente 1) versetzt und 5 h bei 55°C umgesetzt. Zu dieser Lösung wurde TentaGel SAM Harz (5,00 g, 0,25 mmol/g) gegeben und 48 h bei 75°C reagiert. Das

25 Harz wurde filtriert und wiederholt mit Methanol (MeOH), Dimethylformamid (DMF), MeOH, Dichlormethan (DCM) und Diethylether gewaschen und getrocknet. Das Harz (5,00 g) wurde in Dichlormethan (80 ml) suspendiert, mit DIEA (10 eq) und 5-Chlorthiophen-2-carbonsäurechlorid [hergestellt durch Reaktion von 5-Chlorthiophen-2-carbonsäure (5 eq) und 1-Chlor-1-Dimethylamino-2-methylpropen (5 eq)

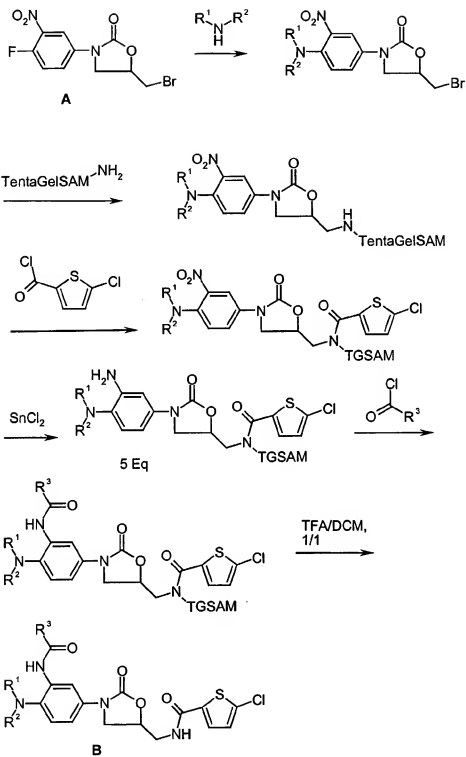
30 in DCM (20 ml) bei Raumtemperatur für 15 Minuten] versetzt und 5 h bei Raumtemperatur reagiert. Das erhaltene Harz wurde filtriert und wiederholt mit MeOH,

DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Harz in DMF/Wasser (v/v 9:2, 80 ml) suspendiert, mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (5 eq) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Harz wurde wiederum wiederholt mit MeOH, DMF, Wasser, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Dieses

5 Harz wurde in DCM suspendiert, mit DIEA (10 eq) und bei 0°C mit einem Säurechlorid (5 eq Säurederivat 1) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht reagiert. Carbonsäuren wurden vor der Umsetzung durch Reaktion mit 1-Dimethylamino-1-chlor-2-methylpropen (1 eq, bezogen auf die Carbonsäure) in DCM bei Raumtemperatur für 15 min in die korrespondierenden Säurechloride überführt. Das Harz wurde

10 wiederholt mit DMF, Wasser, DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrocknet. Im Falle der Verwendung von Fmoc-geschützten Aminosäuren als Säurederivat 1 wurde die Fmoc-Schutzgruppe im letzten Reaktionsschritt durch Umsetzung mit Piperidin/DMF (v/v, 1/4) bei Raumtemperatur für 15 Minuten abgespalten und das Harz mit DMF, MeOH, DCM und Diethylether gewaschen und getrock-

15 net. Die Produkte wurden anschließend mit Trifluoressigsäure (TFA)/DCM (v/v, 1/1) von der festen Phase gespalten, das Harz wurde abfiltriert und die Reaktionslösungen wurden eingedampft. Die Rohprodukte wurden über Kieselgel filtriert (DCM/MeOH, 9:1) und eingedampft um einen Satz von Produkten B zu erhalten.

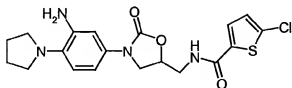


5

Durch festphasenunterstützte Synthese hergestellte Verbindungen:

**Beispiel 172**

**N-({3-[3-Amino-4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



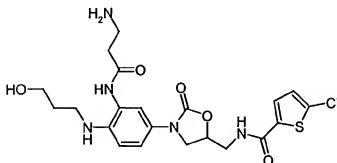
5

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion mit  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethylacetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1 – 1:2) gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1.95 – 2.08, br, 4 H; 3.15-3.30, br, 4 H; 3.65-3.81, m, 2 H; 3.89, ddd, 1H; 4.05, dd, 1 H; 4.81, dddd, 1 H; 6.46, dd, 1 H; 6.72, dd, 1 H; 6.90, dd, 1 H; 6.99, dd, 1 H; 7.03, dd, 1 H; 7.29, d, 1 H.

**Beispiel 173**

**N-[(3-{3-( $\beta$ -Alanyl-amino)-4-(3-hydroxypropyl)amino}phenyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl]-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



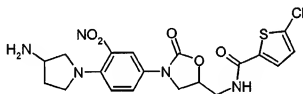
20

Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 5 g (1,25 mmol) TentaGel SAM Harz mit Azetidin als Aminderivat 1 und Fmoc- $\beta$ -Alanin als Säurederivat 1 umgesetzt. Das nach der Abspaltung erhaltene Rohprodukt wurde 48 h in Methanol bei Raumtemperatur gerührt und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 2.31, tt, 2 H; 3.36, t, 2 H; 3.54, t, 2 H; 3.62, t, 2 H; 3.72, dd, 1 H; 3.79, dd, 1 H; 4.01, dd, 1 H; 4.29, dd, 2 H; 4.43, t, 2 H; 4.85–4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 4.48 – 7.55, m, 2 H; 7.61, d, 1 H; 7.84, d, 1 H.

#### **Beispiel 174**

**N-((3-[4-(3-Amino-1-pyrrolidinyl)-3-nitrophenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl)-5-chlor-2-thiophencarboxamid**

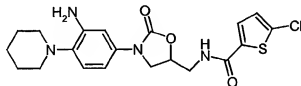


Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5  $\mu\text{mol}$ ) TentaGel SAM Harz mit *tert*-Butyl 3-pyrrolidinylcarbamate als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Acylierung mit 5-Chlorthiophencarbonsäure erhaltene Nitrobenzolderivat wurde von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 2.07–2.17, m, 1 H; 2.39–2.49, m, 1 H; 3.21–3.40, m, 2 H; 3.45, dd, 1 H; 3.50–3.60, m, 1 H; 3.67, dd, 1 H; 3.76, dd, 1 H; 3.88–4.00, m, 2 H; 4.14 – 4.21, t, 1 H; 4.85 – 4.95, m, 1 H; 7.01, d, 1 H; 7.11, d, 1 H; 7.52, d, 1 H; 7.66, dd, 1 H; 7.93, d, 1 H.

**Beispiel 175**

**N-({3-[3-amino-4-(1-piperidinyl)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-5-chloro-2-thiophencarboxamid**



5

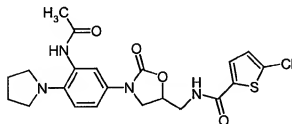
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Piperidin als Aminderivat 1 umgesetzt. Das nach der Reduktion erhaltene Anilin wurde ohne weiteren Acylierungsschritt von der festen Phase abgespalten und eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Reversed Phase HPLC mit einem Wasser/TFA/Acetonitril-Gradienten gereinigt.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OH): 1.65–1.75, m, 2 H; 1.84–1.95, m, 4 H; 3.20–3.28, m, 4 H; 3.68, dd, 1 H; 3.73, dd, 1 H; 3.90, dd, 1 H; 4.17, dd, 1 H; 4.80–4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.05, dd, 1 H; 7.30–7.38, m, 2H; 7.50, d, 1 H.

15

**Beispiel 176**

**N-({3-[3-(Acetylamino)-4-(1-pyrrolidiny)phenyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-yl)-methyl}-5-chlor-2-thiophencarboxamid**



20

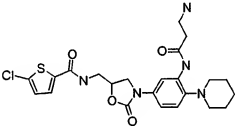
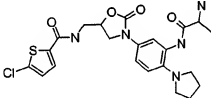
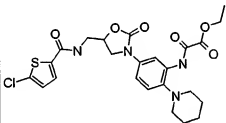
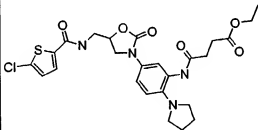
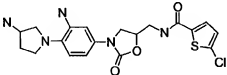
Analog der allgemeinen Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Derivate **B** wurden 130 mg (32,5 µmol) TentaGel SAM Harz mit Pyrrolidin als Aminderivat 1 und Acetylchlorid als Säurederivat 1 umgesetzt. Das Rohprodukt wurde zwischen Ethyl-

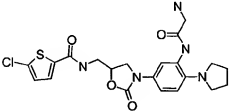
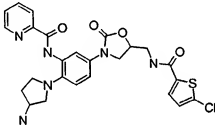
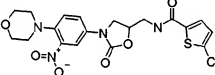
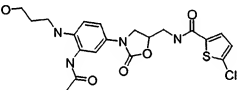
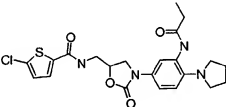
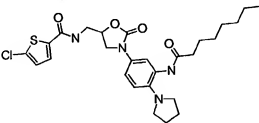
acetat und  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung verteilt, die organische Phase wurde mit  $\text{NaCl}$  ausgesalzen, dekantiert und zur Trockene eingedampft. Dieses Rohprodukt wurde durch Vakuum-Flashchromatographie an Kieselgel (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1-0:1) gereinigt.

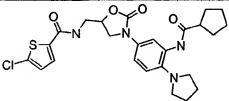
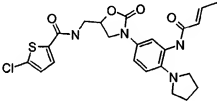
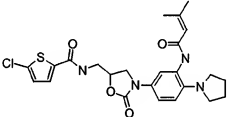
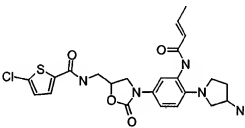
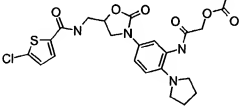
- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OH}$ ): 1.93 – 2.03, br, 4 H; 2.16, s, 3 H; 3.20-3.30, br, 4 H; 3.70, d, 2 H; 3.86, dd, 1H; 4.10, dd, 1 H; 4.14, dd, 1 H; 4.80-4.90, m, 1 H; 7.00, d, 1 H; 7.07, d, 1 H; 7.31, dd, 1 H; 7.51, d, 1 H; 7.60, d, 1 H.

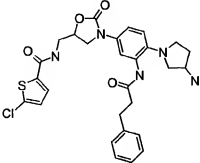
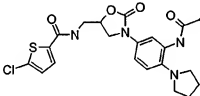
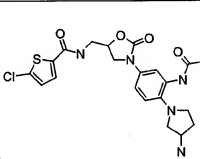
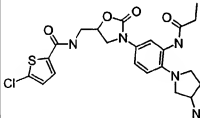
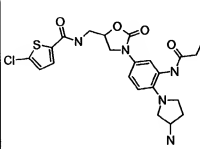


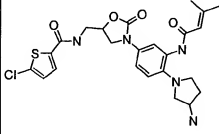
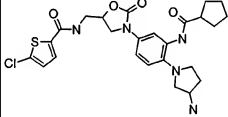
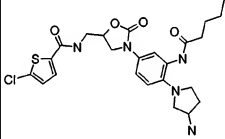
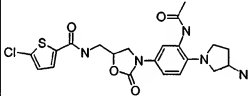
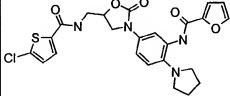
Analog zu der allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

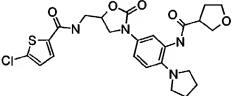
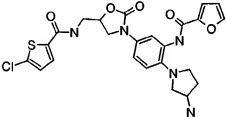
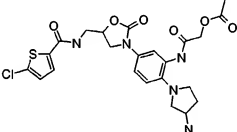
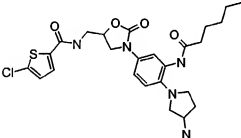
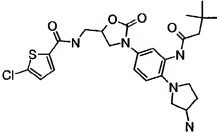
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
177		2,62	79,7
178		2,49	33,7
179		4,63	46,7
180		3,37	44,8
181		2,16	83

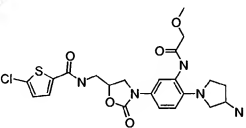
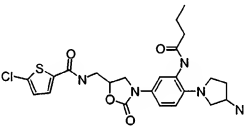
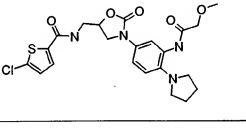
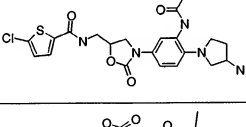
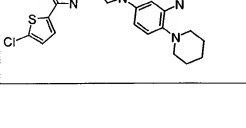
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
182		2,31	93,3
183		2,7	100
184		3,91	51
185		2,72	75,2
186		3,17	46
187		4,61	50,2

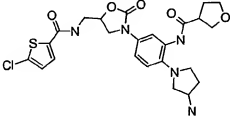
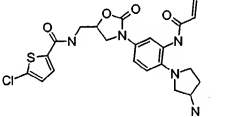
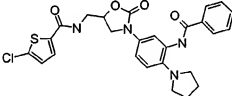
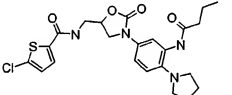
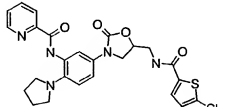
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
188		3,89	56,6
189		3,37	52,9
190		3,6	63,9
191		2,52	70,1
192		3,52	46,6

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
193		2,87	50,1
194		3,25	71,1
195		2,66	67
196		2,4	52,1
197		3,13	48,9

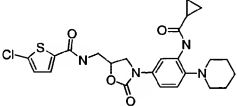
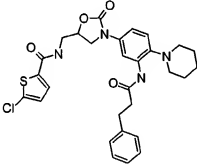
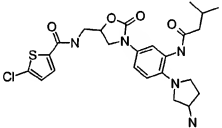
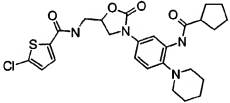
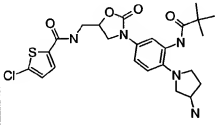
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
198		2,67	75,5
199		2,72	65,7
200		2,71	57,3
201		2,22	100
202		3,89	75,7

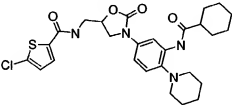
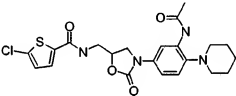
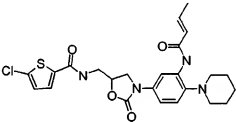
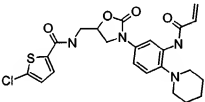
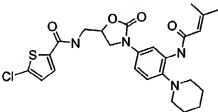
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
203		3,19	49,6
204		2,55	88,2
205		2,44	68,6
206		2,86	71,8
207		2,8	63,6

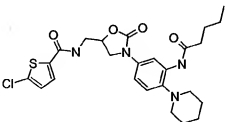
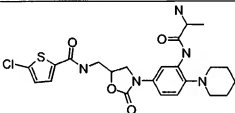
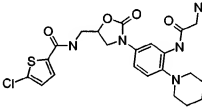
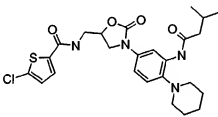
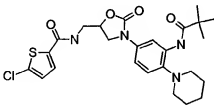
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
208		2,41	77
209		2,56	67,9
210		3,67	78,4
211		2,54	69,8
212		3,84	59,2

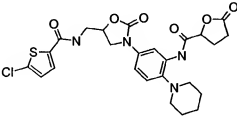
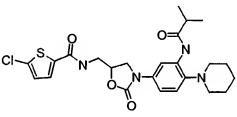
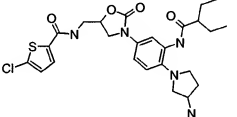
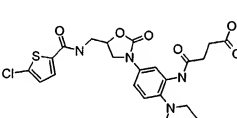
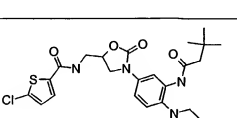
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
213		2,41	67,8
214		2,41	75,4
215		4,01	81,3
216		3,46	49,5
217		4,4	60,2

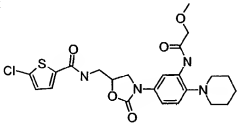
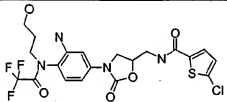
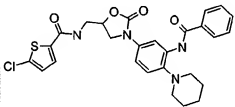
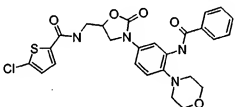
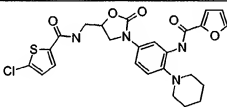


Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
218		3,79	70,9
219		4,57	51,5
220		2,68	100
221		4,53	63,5
222		2,66	89,2

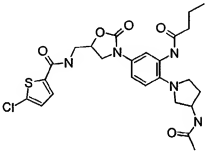
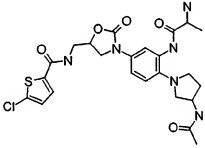
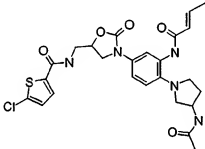
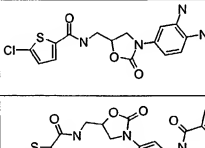
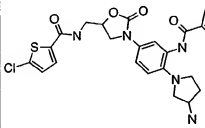
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
223		4,76	69,3
224		3,45	77,4
225		3,97	63,2
226		3,94	61,4
227		4,15	66,3

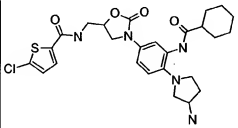
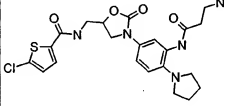
Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
228		4,41	55,1
229		2,83	41,1
230		2,7	83
231		4,39	64,2
232		4,85	74,9

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
233		4,17	41
234		4,21	61,8
235		2,75	100
236		3,94	50
237		4,65	75,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC
			[%]
238		4,4	75,3
239		4,24	62,2
240		4,76	75,1
241		4,17	72,5
242		4,6	74,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
243		4,12	51,6
244		4,71	66,2
245		4,86	62
246		5,23	58,3
247		4,17	72,4

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
248		3,35	59,6
249		2,41	60,3
250		3,31	65,2
251		2,86	36,5
252		2,69	89,8

Beispiel	Struktur	Ret.-Zeit	HPLC [%]
253		2,81	67,4
254		2,19	75,4

Alle Produkte der festphasenunterstützten Synthese wurden mittels LC-MS charakterisiert. Dazu wurde standardmäßig folgendes Trennsystem verwendet: HP 1100 mit UV-Detektor (208 – 400 nm), 40°C Ofentemperatur, Waters-Symmetry C18 Säule





5 Laufmittel A: 99,9 % Acetonitril/0,1 % Ameisensäure, Laufmittel B: 99,9 % Wasser/0,1 % Ameisensäure; Gradient:

Zeit	A:%	B:%	Fluss
0, 00	10, 0	90, 0	0, 50
4, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 00	90, 0	10, 0	0, 50
6, 10	10, 0	90, 0	1, 00
7, 50	10, 0	90, 0	0, 50

Der Nachweis der Substanzen erfolgte mittels eines Micromass Quattro LCZ MS, Ionisierung: ESI positiv/negativ.



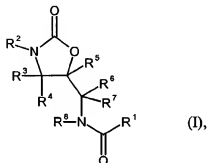
- 146 -

Bei den oben aufgeführten Strukturen, die den oder die Reste ,  oder -O  
beinhalten, ist stets eine ,  oder -OH-Funktion gemeint.

Patentansprüche

1. Kombinationen enthaltend

5 A) mindestens eine Verbindung der Formel (I)



in welcher

10

R¹ für 2-Thiophen, steht, das in der 5-Position substituiert ist durch einen Rest aus der Gruppe Chlor, Brom, Methyl oder Trifluormethyl,

15

R² für D-A- steht:

wobei:

der Rest „A“ für Phenylen steht;

der Rest „D“ für einen gesättigten 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclen steht,

20

der über ein Stickstoffatom mit „A“ verknüpft ist,

der in direkter Nachbarschaft zum verknüpfenden Stickstoffatom eine Carbonylgruppe besitzt und

in dem ein Ring-Kohlenstoffglied durch ein Heteroatom aus der Reihe S, N und O ersetzt sein kann;

25

wobei

die zuvor definierten Gruppe „A“ in der meta-Position bezüglich der Verknüpfung zum Oxazolidinon gegebenenfalls ein- oder zweifach substituiert sein kann mit einem Rest aus der Gruppe von Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Methyl oder Cyano,

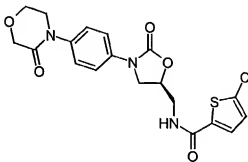
$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$  und  $R^8$  für Wasserstoff stehen,

deren pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen

und

B) mindestens einen weiteren pharmazeutischen Wirkstoff.

2. Kombinationen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A) 5-Chloro-*N*-({(5*S*)-2-oxo-3-[4-(3-oxo-4-morpholinyl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methyl}-2-thiophencarboxamid der Formel



seine pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate, Prodrugs oder deren Mischungen ist.

3. Kombinationen nach Anspruch 1 oder 2, deren weitere pharmazeutische Wirkstoffe B) Plättchenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Fibrinolytika, Lipidsenkern, Koronartherapeutika und/oder Vasodilatoren sind.
- 5 4. Verfahren zur Herstellung der Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Oxazolidinone der Formel (I) und Kombinationswirkstoffe in geeigneter Weise kombiniert oder herrichtet.
- 10 5. Kombinationen nach Ansprüchen 1 bis 3 zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen.
6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 und gegebenenfalls weitere pharmazeutische Wirkstoffe.
- 15 7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Kombination gemäß Ansprüchen 1 bis 3 sowie ein oder mehrere pharmakologisch unbedenkliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.
- 20 8. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen.
- 25 9. Verwendung von Kombinationen der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Herzinfarkt, Angina Pectoris (eingeschlossen instabile Angina), plötzlichem Herztod, Reokklusionen und Restenosen nach einer Angioplastie oder aortokoronarem Bypass, Hirnschlag, transitorischen ischämischen Attacken, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, Lungenembolien oder tiefen venösen  
30 Thrombosen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I tional Application No  
PCT/EP 02/06237

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/422 A61K31/435 //(A61K31/435,31:422)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ;BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE ) 5 July 2001 (2001-07-05) claims 1-15; examples 1-254 ---	1-9
E	DE 101 05 989 A (BAYER AG) 14 August 2002 (2002-08-14) page 3, line 7 -page 10, line 11; claims 1-11; examples 1-11 --- -/-	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*C\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2002

Date of mailing of the international search report

15/11/2002

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kling, I

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06237

## C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24 June 1999 (1999-06-24) page 37, line 29-32; example 1 page 40, line 30,31; example 1 page 45, line 35,36; example 2 page 48, line 8,9; example 2 page 54, line 30-32; example 5 page 56, line 9-11; example 5 ---	1-9
A	US 6 159 997 A (HORIKOSHI HIROYOSHI ET AL) 12 December 2000 (2000-12-12) examples 3,4; table 3 ---	1-9
A	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21 July 1999 (1999-07-21) page 4, line 1 -page 9, line 37 ---	1-9
A	US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL) 2 July 1996 (1996-07-02) claims 1-22 -----	1-9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
EP02/06237**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although Claim 5 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound.
2. ☒ Claims Nos.: —  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
see supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of I.2

The current Claims 1-9 relate to an extremely large number of possible compounds or methods or uses. In fact they comprise so many alternatives, variables, possible permutations and/or restrictions as to appear unclear (and/or too broadly formulated) (PCT Article 6) to the extent that a meaningful search becomes impossible. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that can be considered clear (and/or concise), that is the compounds and methods as they are set forth in the examples, including closely related homologous compounds, etc., or in the description on page 3 et seq. in combination with the component B indicated on page 30.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.  
PCT/EP 02/06237

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 AU 2841401 A WO 0147919 A1 NO 20023043 A	05-07-2001 09-07-2001 05-07-2001 14-08-2002
DE 10105989	A	14-08-2002	DE 10105989 A1 WO 02064575 A1	14-08-2002 22-08-2002
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1 AU 744002 B2 AU 1964799 A BR 9813477 A CA 2313651 A1 CN 1281451 T WO 9931092 A1 EP 1056743 A1 HU 0004353 A2 JP 2002508370 T NO 20002958 A PL 341008 A1 SK 8572000 A3 ZA 9811339 A	17-06-1999 14-02-2002 05-07-1999 24-10-2000 24-06-1999 24-01-2001 24-06-1999 06-12-2000 28-03-2002 19-03-2002 11-08-2000 12-03-2001 10-07-2001 08-07-1999
US 6159997	A	12-12-2000	AT 209046 T AU 706628 B2 AU 5626196 A CA 2180296 A1 CN 1148492 A ,B CZ 9601982 A3 DE 69617116 D1 DE 69617116 T2 DK 753298 T3 EP 0753298 A1 ES 2165474 T3 HU 9601808 A2 IL 118778 A JP 9071540 A NO 962784 A NZ 286920 A PT 753298 T RU 2158607 C2 TW 474809 B US 5798375 A ZA 9605650 A	15-12-2001 17-06-1999 16-01-1997 04-01-1997 30-04-1997 15-01-1997 03-01-2002 29-08-2002 21-05-2002 15-01-1997 16-03-2002 28-04-1997 14-07-1999 18-03-1997 06-01-1997 24-06-1997 28-03-2002 10-11-2000 01-02-2002 25-08-1998 27-01-1997
EP 0930076	A	21-07-1999	AU 714618 B2 AU 3459597 A EP 0930076 A1 HU 9903166 A2 NO 990166 A NZ 333723 A US 2002013308 A1 CA 2261040 A1 CN 1230122 A CZ 9900102 A3 EP 1175902 A1 WO 9802183 A1 JP 10081632 A	06-01-2000 09-02-1998 21-07-1999 28-09-2000 15-03-1999 29-09-2000 31-01-2002 22-01-1998 29-09-1999 16-06-1999 30-01-2002 22-01-1998 31-03-1998

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06237

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0930076	A	RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255	A	02-07-1996	
		DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A , B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/422 A61K31/435 //(A61K31/435,31:422)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A61P

Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 47919 A (POHLMANN JENS ;BAYER AG (DE); LAMPE THOMAS (DE); ROEHRIG SUSANNE) ( ) 5. Juli 2001 (2001-07-05) Ansprüche 1-15; Beispiele 1-254 ---	1-9
E	DE 101 05 989 A (BAYER AG) 14. August 2002 (2002-08-14) Seite 3, Zeile 7 -Seite 10, Zeile 11; Ansprüche 1-11; Beispiele 1-11 --- -/-	1-9

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Fähigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Fähigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

15/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Kling, I

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	WO 99 31092 A (BERNOTAT DANIELOWSKI SABINE ;MERCK PATENT GMBH (DE); DORSCH DIETER) 24. Juni 1999 (1999-06-24) Seite 37, Zeile 29-32; Beispiel 1 Seite 40, Zeile 30,31; Beispiel 1 Seite 45, Zeile 35,36; Beispiel 2 Seite 48, Zeile 8,9; Beispiel 2 Seite 54, Zeile 30-32; Beispiel 5 Seite 56, Zeile 9-11; Beispiel 5 -----	1-9
A	US 6 159 997 A (HORIKOSHI HIROYOSHI ET AL) 12. Dezember 2000 (2000-12-12) Beispiele 3,4; Tabelle 3 -----	1-9
A	EP 0 930 076 A (SANKYO CO) 21. Juli 1999 (1999-07-21) Seite 4, Zeile 1 -Seite 9, Zeile 37 -----	1-9
A	US 5 532 255 A (RADDATZ PETER ET AL) 2. Juli 1996 (1996-07-02) Ansprüche 1-22 -----	1-9

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
Obwohl der Anspruch 5 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☒ Ansprüche Nr.  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.  
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-9 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen oder Verfahren oder Verwendungen. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten, Veränderliche, mögliche Permutationen und/oder Einschränkungen, daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich die Verbindungen und Verfahren recherchiert wurden, z.B. wie diese in den Ausführungsbeispielen angegeben sind, einschliesslich nahverwandter homologer Verbindungen etc., oder wie in der Beschreibung auf Seite 3 und folgende in Kombination mit der auf Seite 30 angegebenen Komponente B.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0147919	A	05-07-2001	DE 19962924 A1 05-07-2001
			AU 2841401 A 09-07-2001
			WO 0147919 A1 05-07-2001
			NO 20023043 A 14-08-2002
DE 10105989	A	14-08-2002	DE 10105989 A1 14-08-2002
			WO 02064575 A1 22-08-2002
WO 9931092	A	24-06-1999	DE 19755268 A1 17-06-1999
			AU 744002 B2 14-02-2002
			AU 1964799 A 05-07-1999
			BR 9813477 A 24-10-2000
			CA 2313651 A1 24-06-1999
			CN 1281451 T 24-01-2001
			WO 9931092 A1 24-06-1999
			EP 1056743 A1 06-12-2000
			HU 0004353 A2 28-03-2002
			JP 2002508370 T 19-03-2002
			NO 20002958 A 11-08-2000
			PL 341008 A1 12-03-2001
			SK 8572000 A3 10-07-2001
			ZA 9811339 A 08-07-1999
US 6159997	A	12-12-2000	AT 209046 T 15-12-2001
			AU 706628 B2 17-06-1999
			AU 5626196 A 16-01-1997
			CA 2180296 A1 04-01-1997
			CN 1148492 A ,B 30-04-1997
			CZ 9601982 A3 15-01-1997
			DE 69617116 D1 03-01-2002
			DE 69617116 T2 29-08-2002
			DK 753298 T3 21-05-2002
			EP 0753298 A1 15-01-1997
			ES 2165474 T3 16-03-2002
			HU 9601808 A2 28-04-1997
			IL 118778 A 14-07-1999
			JP 9071540 A 18-03-1997
			NO 962784 A 06-01-1997
			NZ 286920 A 24-06-1997
			PT 753298 T 28-03-2002
			RU 2158607 C2 10-11-2000
			TW 474809 B 01-02-2002
			US 5798375 A 25-08-1998
			ZA 9605650 A 27-01-1997
EP 0930076	A	21-07-1999	AU 714618 B2 06-01-2000
			AU 3459597 A 09-02-1998
			EP 0930076 A1 21-07-1999
			HU 9903166 A2 28-09-2000
			NO 990166 A 15-03-1999
			NZ 333723 A 29-09-2000
			US 2002013308 A1 31-01-2002
			CA 2261040 A1 22-01-1998
			CN 1230122 A 29-09-1999
			CZ 9900102 A3 16-06-1999
			EP 1175902 A1 30-01-2002
			WO 9802183 A1 22-01-1998
			JP 10081632 A 31-03-1998

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In onales Akdenzeichen

PCT/EP 02/06237

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0930076	A	RU 2183128 C2	10-06-2002
US 5532255	A	02-07-1996	
		DE 4405633 A1	03-11-1994
		AT 181735 T	15-07-1999
		AU 675698 B2	13-02-1997
		AU 6064394 A	03-11-1994
		CA 2122571 A1	02-11-1994
		CN 1097421 A ,B	18-01-1995
		CZ 9401019 A3	16-11-1994
		DE 59408441 D1	05-08-1999
		DK 623615 T3	13-12-1999
		EP 0623615 A1	09-11-1994
		ES 2134870 T3	16-10-1999
		GR 3031271 T3	31-12-1999
		HU 70541 A2	30-10-1995
		JP 7002847 A	06-01-1995
		NO 941592 A	02-11-1994
		PL 178131 B1	31-03-2000
		RU 2145961 C1	27-02-2000
		SK 48494 A3	08-02-1995
		ZA 9402973 A	18-01-1995